



Gabriel Mendes Horevicht Laporte Mascarenhas
Claudina Mendes Horevicht
Arthur Felipe Giambona Rente

**CORAÇÃO EM FOCO: EXPLORANDO
OS ASPECTOS
FUNDAMENTAIS DA SAÚDE
CARDÍACA**


epitaya
Editora

Gabriel Mendes Horevicht Laporte Mascarenhas
Claudina Mendes Horevicht
Arthur Felipe Giambona Rente
Organizadores

CORAÇÃO EM FOCO: EXPLORANDO OS ASPECTOS
FUNDAMENTAIS DA SAÚDE CARDÍACA

1ª Edição



Rio de Janeiro – RJ
2024

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)
(eDOC BRASIL, Belo Horizonte/MG)

C787 Coração em foco [livro eletrônico]: explorando os aspectos fundamentais da saúde cardíaca / Organizadores Gabriel Mendes Horevicht Laporte Mascarenhas, Claudina Mendes Horevicht, Arthur Felipe Giambona Rente. – Rio de Janeiro, RJ: Epitaya, 2024.

Formato: PDF

Requisitos de sistema: Adobe Acrobat Reader

Modo de acesso: World Wide Web

ISBN 978-85-94431-26-4

1. Coração – Saúde. 2. Cardiologia. I. Mascarenhas, Gabriel Mendes Horevicht Laporte. II. Horevicht, Claudina Mendes. III. Rente, Arthur Felipe Giambona.

DCC 616.12

Elaborado por Maurício Amormino Júnior – CRB6/2422

Epitaya Propriedade Intelectual Editora Ltda
Rio de Janeiro / RJ
contato@epitaya.com.br
<http://www.epitaya.com.br>


epitaya
Editora

Gabriel Mendes Horevicht Laporte Mascarenhas
Claudina Mendes Horevicht
Arthur Felipe Giambona Rente
Organizadores

CORAÇÃO EM FOCO: EXPLORANDO OS ASPECTOS
FUNDAMENTAIS DA SAÚDE CARDÍACA



Rio de Janeiro – RJ
2024

CONSELHO EDITORIAL

EDITOR RESPONSÁVEL	Bruno Matos de Farias
ASSESSORIA EDITORIAL	Helena Portes Sava de Farias
ASSISTENTE EDITORIAL	Milene Cordeiro de Farias
MARKETING / DESIGN	Gercton Bernardo Coitinho
DIAGRAMAÇÃO/ CAPA	Bruno Matos de Farias
REVISÃO	Autores

COMITÊ CIENTÍFICO

PESQUISADORES	Profa. Kátia Eliane Santos Avelar
	Profa. Fabiana Ferreira Koopmans
	Profa. Maria Lelita Xavier
	Profa. Eluana Borges Leitão de Figueiredo
	Profa. Maria Regina da Silva Pinheiro
	Profa. Cleide Gonçalo Rufino
	Profa. Roberta Kele Ribeiro Ferreira
	Profa. Pauline Balabuch
	Prof. Thiago de Freitas França
	Prof. Daniel da Silva Granadeiro

APRESENTAÇÃO

Dentro das páginas deste livro, intitulado "Coração em Foco", você encontrará uma jornada abrangente pelos principais desafios, tratamentos e avanços na área da saúde cardiovascular. Escrito por renomados médicos cardiologistas de todas as regiões do Brasil, este trabalho apresenta uma compilação única de conhecimento, pesquisa e prática clínica.

No primeiro capítulo "Tipos de tratamentos atualmente disponíveis para dislipidemia e controle dos triglicerídeos", mergulhamos nas profundezas dos tratamentos disponíveis para a dislipidemia e o controle dos triglicerídeos. Exploramos as bases moleculares e genéticas dessas condições, oferecendo insights valiosos sobre as opções terapêuticas mais eficazes.

O segundo capítulo "Principais evidências sobre diagnóstico e intervenções terapêuticas da síndrome coronariana aguda", examinamos as últimas evidências sobre o diagnóstico e as intervenções terapêuticas para a síndrome coronariana aguda. Este capítulo oferece uma visão detalhada das melhores práticas para lidar com essa condição cardiovascular crítica.

No terceiro capítulo "Os impactos causados pela obesidade no aumento dos casos mundiais de doenças cardiovasculares", a relação entre obesidade e doenças cardiovasculares é abordada com destaque, destacando os impactos significativos desse problema global na saúde do coração.

O quarto capítulo "A importância da avaliação pré-operatória para a realização de cirurgias cardiovasculares" é discutida em profundidade o assunto, fornecendo orientações cruciais para garantir resultados seguros e eficazes.

No quinto capítulo "Os benefícios tecnológicos e o potencial risco de complicações no pós-operatório do implante de marcapasso" exploramos os benefícios tecnológicos e os potenciais riscos de complicações no pós-operatório do implante de marcapasso, oferecendo uma visão abrangente dessa intervenção crucial.

O sexto capítulo "Etiologia, possíveis fatores de riscos e aspectos relacionados à identificação e prevenção da morte súbita cardíaca" é um exame detalhado da etiologia, fatores de risco e medidas preventivas relacionadas à morte súbita cardíaca é apresentado, destacando a importância da identificação precoce e intervenção eficaz.

No sétimo capítulo "As principais características dos atuais dispositivos de suporte circulatório mecânico" os autores fornecem uma

compreensão aprofundada dessas tecnologias vitais para pacientes com comprometimento cardíaco grave.

O oitavo capítulo “Etiologia, diagnóstico e tratamento das doenças do pericárdio” é uma análise das doenças do pericárdio, incluindo etiologia, diagnóstico e tratamento, oferece uma compreensão completa dessas condições frequentemente desafiadoras.

No nono capítulo “Uma revisão dos aspectos mais característicos da doença arterial coronariana e seus principais fatores de risco” exploramos as características fundamentais da doença arterial coronariana e seus principais fatores de risco, oferecendo insights valiosos para prevenção e manejo.

O décimo capítulo “Descobertas relevantes sobre a síndrome coronariana aguda (SCA) e relacionadas à ocorrência do infarto do miocárdio sem elevação do segmento ST (IAMSSST)” são apresentadas novas descobertas relacionadas à síndrome coronariana aguda e infarto do miocárdio sem elevação do segmento ST, destacando avanços recentes na compreensão e tratamento dessas condições.

No décimo primeiro capítulo “A associação estabelecida entre o diagnóstico de diabetes mellitus e o risco aumentado de complicações macro e microvasculares” os autores enfatizam a importância do gerenciamento integrado dessas condições.

O décimo segundo capítulo “Uma revisão dos principais agentes terapêuticos desenvolvidos para o tratamento de doenças cardiovasculares” oferece uma visão atualizada das opções de tratamento disponíveis.

No décimo terceiro capítulo “Conceitos fisiopatológicos e métodos de tratamento da doença cardíaca valvar” os autores exploram em detalhes a temática, fornecendo orientações importantes para o manejo clínico.

O décimo quarto capítulo “Um panorama sobre a endocardite infecciosa, seus mecanismos e métodos de tratamento atualmente utilizados” apresenta um panorama abrangente sobre endocardite infecciosa e suas abordagens terapêuticas atuais oferece insights valiosos para o manejo eficaz dessa condição potencialmente fatal.

No décimo quinto capítulo “Estratégias diagnóstica-terapêuticas e medidas preventivas da insuficiência cardíaca aguda” os autores destacam as abordagens inovadoras para melhorar os resultados do tratamento.

O décimo sexto capítulo “A importância da abordagem clínica e terapêutica para manejo e tratamento da insuficiência cardíaca avançada” são oferecidas as diretrizes práticas para cuidados eficazes na insuficiência cardíaca.

No décimo sétimo capítulo “Considerações epidemiológicas e clínicas relacionadas à febre reumática aguda e à doença cardíaca reumática” o texto destaca a importância da vigilância e intervenção precoce.

O décimo oitavo capítulo “Cardiomiopatias: classificações, tipos, causas, manifestações, diagnósticos e métodos de gerenciamento” traz uma análise detalhada das cardiomiopatias, abordando classificações, diagnósticos e métodos de gerenciamento para essas condições complexas.

No décimo nono capítulo “A importância do planejamento familiar, do acompanhamento médico e da prática de exercícios na gestante cardiopata” discute sobre o papel do planejamento familiar, acompanhamento médico e prática de exercícios na gestação em relação à saúde cardiovascular, destacando a importância do cuidado integrado para mães e bebês.

O vigésimo capítulo “Saúde cardiovascular e doença isquêmica nas mulheres”, as peculiaridades da saúde cardiovascular e doença isquêmica em mulheres são abordadas, destacando a importância da conscientização e abordagens específicas de gênero.

No vigésimo primeiro capítulo “Insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada: desafios diagnósticos e estratégias terapêuticas emergentes” os autores exploram as atualizadas sobre essa condição desafiadora.

O vigésimo segundo capítulo “Desafios e avanços na abordagem da insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida” discute os desafios e avanços na abordagem da insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida são discutidos, destacando novas terapias e diretrizes para melhorar os resultados do tratamento.

No vigésimo terceiro capítulo “A interação complexa entre o diagnóstico de doença autoimune e o risco de comprometimento cardiovascular” apresenta a interação complexa entre doenças autoimunes e o risco de comprometimento cardiovascular é examinada, oferecendo insights importantes para o manejo integrado dessas condições.

O vigésimo quarto capítulo “Contribuição da genética humana para compreensão e abordagem das doenças cardiovasculares” os autores destacam os avanços recentes na pesquisa e prática clínica da genética humana.

No vigésimo quinto capítulo “Cardiologia esportiva: desafios e avanços na avaliação cardíaca de atletas de alto rendimento” os autores oferecem insights valiosos para o cuidado cardiovascular em indivíduos altamente ativos.

Por fim, no vigésimo sexto capítulo “Uma visão abrangente sobre cuidados paliativos nas doenças cardiovasculares e promoção da qualidade de vida” é destacado a importância da qualidade de vida e apoio emocional para pacientes e familiares.

Neste livro, mergulhamos em uma jornada completa pelo mundo da cardiologia, explorando desde os fundamentos até as mais recentes descobertas e abordagens terapêuticas. Que esta obra seja uma fonte de conhecimento valioso para todos os profissionais de saúde dedicados ao cuidado do coração humano.

Boa leitura!

Prof. Dr. Bruno Matos de Farias
Doutor em Desenvolvimento Local
Editor Chefe Editora Epitaya

SUMÁRIO

Capítulo 1.....	13
OS TIPOS DE TRATAMENTOS ATUALMENTE DISPONÍVEIS PARA DISLIPIDEMIA E CONTROLE DOS TRIGLICERÍDEOS	
<i>Daniela Rodrigues Nogueira; Gabriel Chehab de Carvalho Melo; Ivy de Almeida Cavalcante e Silva; Luiz Eduardo Pinheiro Moreira; Magda de Souza Barbeiro Pedrosa; Márcia de Paula Cardinali; Priscylla Lima Viscone Peron; Roberta Gomes Piazzì</i>	
Capítulo 2.....	41
PRINCIPAIS EVIDÊNCIAS SOBRE DIAGNÓSTICO E INTERVENÇÕES TERAPÊUTICAS DA SÍNDROME CORONARIANA AGUDA	
<i>Daniela Rodrigues Nogueira; Gabriel Chehab de Carvalho Melo; Ivy de Almeida Cavalcante e Silva; Luiz Eduardo Pinheiro Moreira; Magda de Souza Barbeiro Pedrosa; Márcia de Paula Cardinali; Priscylla Lima Viscone Peron; Roberta Gomes Piazzì</i>	
Capítulo 3.....	67
OS IMPACTOS CAUSADOS PELA OBESIDADE NO AUMENTO DOS CASOS MUNDIAIS DE DOENÇAS CARDIOVASCULARES	
<i>Amanda Castro Barroso Pinheiro; Daniela Perri Siqueira; Gabriela de Azevedo Kasper Martins; Ivan Zardo; Jael Andrea Rioja Gamboa; Marcelo Monteiro Mota; Roberta de Melo Coutinho Muniz Oliveira; Thiago Librelon Pimenta</i>	
Capítulo 4.....	97
A IMPORTÂNCIA DA AVALIAÇÃO PRÉ-OPERATÓRIA PARA A REALIZAÇÃO DE CIRURGIAS CARDIOVASCULARES	
<i>Amanda Castro Barroso Pinheiro; Daniela Perri Siqueira; Gabriela de Azevedo Kasper Martins; Ivan Zardo; Jael Andrea Rioja Gamboa; Marcelo Monteiro Mota; Roberta de Melo Coutinho Muniz Oliveira; Thiago Librelon Pimenta</i>	
Capítulo 5.....	121
OS BENEFÍCIOS TECNOLÓGICOS E O POTENCIAL RISCO DE COMPLICAÇÕES NO PÓS-OPERATÓRIO DO IMPLANTE DE MARCAPASSO	
<i>Adriana Koury Xavier Jurubeba; Ale Saleh Khanjar; Amanda Silva Fraga; Danielle Caiado de Castro Dragalzew; James Martins Grion; Juan Phillipe Vazquez Ribeiro; Nicole Monteiro de Melo; Robson Amaro do Nascimento Xisto</i>	
Capítulo 6.....	145
ETIOLOGIA, POSSÍVEIS FATORES DE RISCOS E ASPECTOS RELACIONADOS À IDENTIFICAÇÃO E PREVENÇÃO DA MORTE SÚBITA CARDÍACA	
<i>Adriana Koury Xavier Jurubeba; Ale Saleh Khanjar; Amanda Silva Fraga; Danielle Caiado de Castro Dragalzew; James Martins Grion; Juan Phillipe Vazquez Ribeiro; Nicole Monteiro de Melo; Robson Amaro do Nascimento Xisto</i>	
Capítulo 7.....	173
AS PRINCIPAIS CARACTERÍSTICAS DOS ATUAIS DISPOSITIVOS DE SUPORTE CIRCULATÓRIO MECÂNICO	
<i>Carlos Eduardo Alves de Souza Brito; Daniele Roswell Chacon; Danielle Magalhães de Queiroz; Janaina Ramos de Miranda; Marcia Haddad; Maria del Carmen Rebeca Narro Forno; Rodrigo Martins de Araujo; Roger Martins de Souza</i>	

Capítulo 8.....	201
ETIOLOGIA, DIAGNÓSTICO E TRATAMENTO DAS DOENÇAS DO PERICÁRDIO	
<i>Carlos Eduardo Alves de Souza Brito; Daniele Roswell Chacon; Danielle Magalhães de Queiroz; Janaina Ramos de Miranda; Marcia Haddad; Maria del Carmen Rebeca Narro Forno; Rodrigo Martins de Araujo; Roger Martins de Souza</i>	
Capítulo 9.....	233
UMA REVISÃO DOS ASPECTOS MAIS CARACTERÍSTICOS DA DOENÇA ARTERIAL CORONARIANA E SEUS PRINCIPAIS FATORES DE RISCO	
<i>Alectsandro Carlos Fernandes de Oliveira; Antonione Lamartini Silva; Gabriel Mostaro Fonseca; José Maria Dias de Azeredo Bastos; Marco Antônio Ferreira dos Anjos; Maycon Fonseca Ramos; Paulo Roberto Ramos Alves; Samira Uziel</i>	
Capítulo 10.....	257
DESCOBERTAS RELEVANTES SOBRE A SÍNDROME CORONARIANA AGUDA (SCA) E RELACIONADAS À OCORRÊNCIA DO INFARTO DO MIOCÁRDIO SEM ELEVÇÃO DO SEGMENTO ST (IAMSSST)	
<i>Alectsandro Carlos Fernandes de Oliveira; Antonione Lamartini Silva; Gabriel Mostaro Fonseca; José Maria Dias de Azeredo Bastos; Marco Antônio Ferreira dos Anjos; Maycon Fonseca Ramos; Paulo Roberto Ramos Alves; Samira Uziel</i>	
Capítulo 11.....	281
A ASSOCIAÇÃO ESTABELECIDADA ENTRE O DIAGNÓSTICO DE DIABETES MELLITUS E O RISCO AUMENTADO DE COMPLICAÇÕES MACRO E MICROVASCULARES	
<i>Arthur Felipe Giambona Rente; Claudina Mendes Horevicht; Deise Auxiliadora de Freitas Rocha; Gabriel Mendes Horevicht Laporte Mascarenhas; Herbert Gonçalves Krettli; Joel Ladislau de Melo Sousa; José Bernardes Netto; Leonardo Nicioli Bertucci</i>	
Capítulo 12.....	305
UMA REVISÃO DOS PRINCIPAIS AGENTES TERAPÊUTICOS DESENVOLVIDOS PARA O TRATAMENTO DE DOENÇAS CARDIOVASCULARES	
<i>Arthur Felipe Giambona Rente; Claudina Mendes Horevicht; Deise Auxiliadora de Freitas Rocha; Gabriel Mendes Horevicht Laporte Mascarenhas; Herbert Gonçalves Krettli; Joel Ladislau de Melo Sousa; José Bernardes Netto; Leonardo Nicioli Bertucci</i>	
Capítulo 13.....	339
CONCEITOS FISIOPATOLÓGICOS E MÉTODOS DE TRATAMENTO DA DOENÇA CARDÍACA VALVAR	
<i>Ale Saleh Khanjar; Ananda Sousa Silva; Bruna Laryssa Xavier Ricardo; Eduardo Galletti; Elizandra Tiso Vinhas Goulart; Gerson Barbosa do Nascimento; Miguel Takao Yamawaki Murata; Tábata Tatiane Fernandes dos Santos</i>	
Capítulo 14.....	365
UM PANORAMA SOBRE A ENDOCARDITE INFECCIOSA, SEUS MECANISMOS E MÉTODOS DE TRATAMENTO ATUALMENTE UTILIZADOS	
<i>Ale Saleh Khanjar; Ananda Sousa Silva; Bruna Laryssa Xavier Ricardo; Eduardo Galletti; Elizandra Tiso Vinhas Goulart; Gerson Barbosa do Nascimento; Miguel Takao Yamawaki Murata; Tábata Tatiane Fernandes dos Santos</i>	

Capítulo 15.....	399
ESTRATÉGIAS DIAGNÓSTICA-TERAPÊUTICAS E MEDIDAS PREVENTIVAS DA INSUFICIÊNCIA CARDÍACA AGUDA	
<i>Authyiolla Lopes Montenegro Andreatta Lemos; Bertha de Queiroz Camillo; Elane Cristina Magalhães Alves; Laís Ferreira Carrijo; Levi de Albuquerque Lopes Cavalcante; Marcos Vinicius Alves Vieira; Maria Sílvia da Fonseca e Silva Levy; Murilo Adolfo Fernandes</i>	
Capítulo 16.....	429
A IMPORTÂNCIA DA ABORDAGEM CLÍNICA E TERAPÊUTICA PARA MANEJO E TRATAMENTO DA INSUFICIÊNCIA CARDÍACA AVANÇADA	
<i>Authyiolla Lopes Montenegro Andreatta Lemos; Bertha de Queiroz Camillo; Elane Cristina Magalhães Alves; Laís Ferreira Carrijo; Levi de Albuquerque Lopes Cavalcante; Marcos Vinicius Alves Vieira; Maria Sílvia da Fonseca e Silva Levy; Murilo Adolfo Fernandes</i>	
Capítulo 17.....	455
CONSIDERAÇÕES EPIDEMIOLÓGICAS E CLÍNICAS RELACIONADAS À FEBRE REUMÁTICA AGUDA E À DOENÇA CARDÍACA REUMÁTICA	
<i>Breno Rodrigues Lobo; Eliza Maria Novaes; Giselle Alves de Andrade; Laís Villela Costa Vazquez; Lisiê de Azevedo Schenkel Kasper Soares; Luana da Cunha Tavares Amaral; Lucas Cauneto Silveira; Thiago Pineli Ribeiro</i>	
Capítulo 18.....	483
CARDIOMIOPATIAS: CLASSIFICAÇÕES, TIPOS, CAUSAS, MANIFESTAÇÕES, DIAGNÓSTICOS E MÉTODOS DE GERENCIAMENTO	
<i>Breno Rodrigues Lobo; Eliza Maria Novaes; Giselle Alves de Andrade; Laís Villela Costa Vazquez; Lisiê de Azevedo Schenkel Kasper Soares; Luana da Cunha Tavares Amaral; Lucas Cauneto Silveira; Thiago Pineli Ribeiro</i>	
Capítulo 19.....	517
A IMPORTÂNCIA DO PLANEJAMENTO FAMILIAR, DO ACOMPANHAMENTO MÉDICO E DA PRÁTICA DE EXERCÍCIOS NA GESTANTE CARDIOPATA	
<i>Amanda Duarte de Andrade; Andrezza Quirino Ramalho de Moura; Diego Dias Rosa; Diogo Bezerra Leite Cavalcante; Emília Isabel da Silva; Gustavo Mariani Santos; João Rubens Agostinho Rolim; Tarsila Maria Scanoni de Santana</i>	
Capítulo 20.....	541
SAÚDE CARDIOVASCULAR E DOENÇA ISQUÊMICA NAS MULHERES	
<i>Amanda Duarte de Andrade; Andrezza Quirino Ramalho de Moura; Diego Dias Rosa; Diogo Bezerra Leite Cavalcante; Emília Isabel da Silva; Gustavo Mariani Santos; João Rubens Agostinho Rolim; Tarsila Maria Scanoni de Santana</i>	
Capítulo 21.....	575
INSUFICIÊNCIA CARDÍACA COM FRAÇÃO DE EJEÇÃO PRESERVADA: DESAFIOS DIAGNÓSTICOS E ESTRATÉGIAS TERAPÊUTICAS EMERGENTES	
<i>Carlos Alberto Rocha Wollmann; Eduardo Moraes Freire; Eros Benvindo de Almeida; Gustavo Luiz de Camargo; Gustavo Sérgio Lacerda Santiago Filho; Hilderlane dos Santos Borges; Paulo César de Lima Ferreira; Thasiely Moura Faria</i>	

Capítulo 22.....	603
DESAFIOS E AVANÇOS NA ABORDAGEM DA INSUFICIÊNCIA CARDÍACA COM FRAÇÃO DE EJEÇÃO REDUZIDA	
<i>Carlos Alberto Rocha Wollmann; Eduardo Moraes Freire; Eros Benvindo de Almeida; Gustavo Luiz de Camargo; Gustavo Sérgio Lacerda Santiago Filho; Hilderlane dos Santos Borges; Paulo César de Lima Ferreira; Thasiely Moura Faria</i>	
Capítulo 23.....	629
A INTERAÇÃO COMPLEXA ENTRE O DIAGNÓSTICO DE DOENÇA AUTOIMUNE E O RISCO DE COMPROMETIMENTO CARDIOVASCULAR	
<i>Carla Cecília Leite; Carmen Lucia Ferrer Carneiro; Clovis Ruben Monteiro Bona; Felipe dos Santos Silva; Hilton Luiz Moreira Dias Junior; Oziel de Sousa e Sousa; Tullyo Mychel Fernandes Ramos; Victor Ramires Reynaux Borba</i>	
Capítulo 24.....	653
CONTRIBUIÇÃO DA GENÉTICA HUMANA PARA COMPREENSÃO E ABORDAGEM DAS DOENÇAS CARDIOVASCULARES	
<i>Carla Cecília Leite; Carmen Lucia Ferrer Carneiro; Clovis Ruben Monteiro Bona; Felipe dos Santos Silva; Hilton Luiz Moreira Dias Junior; Oziel de Sousa e Sousa; Tullyo Mychel Fernandes Ramos; Victor Ramires Reynaux Borba</i>	
Capítulo 25.....	681
CARDIOLOGIA ESPORTIVA: DESAFIOS E AVANÇOS NA AVALIAÇÃO CARDÍACA DE ATLETAS DE ALTO RENDIMENTO	
<i>Claudia Kazuya Yamada Suzaki; Felipe Monteiro Ayres de Oliveira; Indiorany Augusto Barbosa dos Santos Ferreira; Luciana da Veiga Kinoshita; Pedro Henrique Leite Borges; Priscila lamusa Siqueira Crepaldi; Thiago Fogliati Piccirillo; Túlio Anthony Costa de Medeiros</i>	
Capítulo 26.....	713
UMA VISÃO ABRANGENTE SOBRE CUIDADOS PALIATIVOS NAS DOENÇAS CARDIOVASCULARES E PROMOÇÃO DA QUALIDADE DE VIDA	
<i>Claudia Kazuya Yamada Suzaki; Felipe Monteiro Ayres de Oliveira; Indiorany Augusto Barbosa dos Santos Ferreira; Luciana da Veiga Kinoshita; Pedro Henrique Leite Borges; Priscila lamusa Siqueira Crepaldi; Thiago Fogliati Piccirillo; Túlio Anthony Costa de Medeiros</i>	
Sobre os organizadores e autores.....	735

CAPÍTULO 1

OS TIPOS DE TRATAMENTOS ATUALMENTE DISPONÍVEIS PARA DISLIPIDEMIA E CONTROLE DOS TRIGLICERÍDEOS

Daniela Rodrigues Nogueira;
Gabriel Chehab de Carvalho Melo;
Ivy de Almeida Cavalcante e Silva;
Luiz Eduardo Pinheiro Moreira;
Magda de Souza Barbeiro Pedrosa;
Márcia de Paula Cardinali;
Priscylla Lima Viscone Peron;
Roberta Gomes Piazzi

RESUMO

Distúrbio do metabolismo das lipoproteínas, caracterizado aumento do nível de colesterol e triglicerídeos, a dislipidemia é um potencial fator de risco para o desenvolvimento de doenças cardiovasculares, sendo classificada como dislipidemia primária, genética e mais comum em crianças; ou secundária, devido ao estilo de vida ou à alguma condição médica em adultos. As causas por trás da dislipidemia primária são mutações genéticas únicas ou múltiplas que resultam em superprodução ou depuração defeituosa de triglicerídeos e lipoproteínas de baixa densidade (LDL), e subprodução ou depuração excessiva de lipoproteínas de alta densidade (HDL). As causas mais relevantes de dislipidemia secundária são uso excessivo de álcool, estilo de vida sedentário, com ingestão excessiva de gordura saturada, colesterol e gorduras trans. Condições médicas também são associadas à dislipidemia secundária, incluindo diabetes mellitus, doença renal crônica, cirrose biliar primária e outras doenças hepáticas colestáticas. Para o tratamento da dislipidemia, os medicamentos atualmente disponíveis no mercado correspondem a estatinas, fibratos, niacina, ezetimiba e resinas de ligação aos ácidos biliares.

PALAVRAS-CHAVE: Colesterol. LDL-colesterol. HDL-colesterol. Triglicerídeos. Doenças cardiovasculares.

1. DEFINIÇÃO

A dislipidemia é um estado metabólico anormal que leva a concentrações plasmáticas elevadas e persistentes de lipídios. Essa

condição pode ser dividida em: hipercolesterolemia, correspondente a colesterol alto, hipertrigliceridemia e hiperlipidemia mista, com triglicérides e colesterol elevados, respectivamente. O padrão geral do colesterol total é caracterizado pelo seu aumento desde o nascimento até os 2 anos de idade, se estabilizando depois. Posteriormente, ele volta a aumentar até atingir um pico pouco antes da puberdade. Na adolescência, seus níveis diminuem ligeiramente¹.

Podendo ser herdada geneticamente, a dislipidemia é representada pela hiperlipidemia combinada familiar, hipertrigliceridemia familiar e hiperapobetalipoproteinemia familiar. Porém, múltiplos os fatores têm sido associados a esta doença, como índice de massa corporal (IMC) elevado, uso de álcool e circunferência da cintura (CC) aumentada. Além disso, a dislipidemia pode ser secundária devido a outra condição médica, como diabetes, hipotireoidismo, síndrome de Cushing, doença inflamatória intestinal e infecções graves. Nesse caso, dela pode ser classificada em dislipidemia primária, principalmente familiar/ genética, e secundária, como resultado de estilo de vida ou condição médica².

2. FISIOPATOLOGIA

Como causa de doenças cardiovasculares, a dislipidemia é associada à aterosclerose. Nesse caso, o colesterol acumulado devido à dislipidemia é oxidado e acelera a descrição da molécula de adesão intercelular (ICAM)-1 e da selectina endotelial (E-selectina) para adesão de monócitos e sequenciamento no influxo de monócitos e geração de citocinas. Os monócitos se diferenciam em macrófagos e sintetizam a proteína quimioatratante de monócitos (MCP)-1 para promover mais o influxo de monócitos. Os monócitos também sintetizam citocinas, como a interleucina (IL)-6, e aumentam a oxidação do colesterol por meio da liberação de substâncias oxidantes, enquanto os macrófagos absorvem o colesterol oxidado e se transformam em células espumosas, que se depositam nas paredes dos vasos sanguíneos. Esse procedimento sequencia a formação de placa e causa aterosclerose, ou seja, a dislipidemia acelera o risco de aterosclerose e doenças cardiovasculares³⁻⁵.

Considera-se que as lesões ateroscleróticas surgem do transporte e da retenção de LDL plasmático por meio da camada de células endoteliais para a matriz extracelular do espaço subendotelial. Uma vez na parede arterial, a LDL é revisada quimicamente, por meio de oxidação e glicação não enzimática, e, levemente oxidada, recruta monócitos para a parede arterial. Esses monócitos são transformados em macrófagos que aumentam a oxidação da LDL. Danos e reparos repetidos dentro de uma placa aterosclerótica resultam em uma capa fibrosa que protege o núcleo subjacente de lipídios, colágeno, cálcio e células inflamatórias, como os linfócitos T. A manutenção da placa fibrosa é fundamental para inibir sua ruptura e, conseqüentemente, a trombose coronária^{6,7}.

O estresse oxidativo é um dos procedimentos patogênicos básicos da aterosclerose, uma vez que a geração de espécies reativas de oxigênio (ERO) está relacionada à disfunção endotelial e à promoção da resposta inflamatória vascular. Situações comuns que também são consideradas fatores de risco cardiovascular e predispõem à aterosclerose, como hipercolesterolemia, hipertensão, diabetes e tabagismo, estão associadas à geração acelerada de EROs. A aterosclerose é reconhecida como uma doença inflamatória das artérias médias e grandes. As citocinas têm uma influência primordial na patogênese dessa doença, pois estão incluídas em todos os estágios da aterosclerose. Fator de necrose tumoral- α (TNF- α), interleucina (IL)-1 e IL-6 são citocinas pró-aterogênicas geradas por macrófagos, linfócitos, células natural killer e células musculares lisas vasculares. O TNF- α e a IL-1 promovem a descrição de citocinas, moléculas de adesão e a migração e mitogênese do músculo liso vascular e das células endoteliais na parede vascular durante o procedimento aterosclerótico^{8,9}.

3. RASTREIO

O rastreio da dislipidemia tem sido sugerido há algum tempo como parte das estratégias de saúde aplicadas em muitas outras doenças, como o diabetes. Os principais objetivos dessa abordagem são identificar o melhor possível os casos afetados, reduzindo assim o impacto do colesterol a longo prazo – com intervenção precoce – e prevenindo ou retardando complicações, a exemplo dos eventos cardiovasculares. No entanto, as taxas de rastreamento de dislipidemia ainda são baixas (2,5% - 3,2%), embora o diagnóstico de casos estivesse presente em 4,8% a 12,3% da população rastreada¹⁰.

Muitos estudos e diretrizes têm sido sugeridos sobre esse tema, com diferentes abordagens de triagem. A diretriz do National Heart, Lung, and Blood Institute sugeriu uma triagem universal para dislipidemia a partir dos 9 anos de idade (até os 11) e uma segunda triagem dos 17 aos 21 anos, mas uma triagem seletiva em outras idades. Além disso, outros estudos recomendaram um teste de triagem universal para qualquer paciente acima de 5 anos de idade. A proposta da triagem seletiva é identificar a população de alto risco, que é principalmente aquela com histórico familiar positivo em relação à dislipidemia, DCV prematura, mortes precoces por AVC e/ou outros fatores de risco para doenças cardiovasculares^{11,12}.

Estudos mostraram que pessoas com fatores de risco apresentavam maior prevalência da doença. No entanto, a triagem muito precoce (ou infantil) serve principalmente para detectar casos de hipercolesterolemia familiar. Por outro lado, as diretrizes europeias e a American Academy of Pediatrics (AAP) sugerem o rastreio desta condição apenas se o paciente tiver os fatores de risco (e não universalmente) e menos de 21 anos de idade. Maiores de 21 anos devem realizar o teste universal, e a frequência em geral

do teste lipídico em jejum é a cada 4 a 6 anos. A triagem avalia principalmente os níveis de triglicerídeos, colesterol total, HDL-C, LDL-C e não-HDL-C^{13,14}.

4. DIAGNÓSTICO

Geralmente, a dislipidemia é assintomática e diagnosticada acidentalmente ou por meio de triagem. Porém, em casos graves, o paciente pode apresentar um dos sintomas das complicações (doença arterial coronariana ou periférica), como dor nas pernas, dor no peito, tontura, palpitações, inchaço dos membros inferiores ou veias, como no pescoço ou estômago, e desmaios. O principal exame laboratorial para diagnóstico é o teste lipídico em jejum e o paciente deve estar em jejum de pelo menos 12 horas antes de colher a amostra de sangue. Este teste fornece os valores de colesterol total, triglicerídeos e HDLC em jejum, e a concentração de LDL-C pode ser calculada usando a equação de Friedewald. Esta equação é usada desde que o triglicerídeo e os valores sejam inferiores a 400 mg/dL (4,5 mmol por L). Caso seja maior, é necessário solicitar a dosagem direta de LDL-C¹.

Outro exame inicial é o perfil lipídico sem jejum, que caso registre valor elevado (triglicerídeos acima de 400 mg/dL) deve ser feito posteriormente. Se o paciente apresentar valores limitrofes de colesterol alto com HDL baixo, uma análise de lipoproteínas deve ser realizada. A análise também é indicada caso o paciente tenha colesterol alto ou apresente dois fatores de risco. Esses fatores incluem idade – mais de 45 anos para homens e 55 anos para mulheres –, menopausa prematura – sem terapia de reposição de estrogênio –, histórico familiar de doença cardiovascular (DCV), diabetes, tabagismo, hipertensão e doença cerebrovascular ou vascular periférica. Caso o diagnóstico seja estabelecido, as causas secundárias devem ser investigadas adequadamente e descartadas^{1,14}.

A dislipidemia infantil, por sua vez, conta com diferentes pontos de corte derivados da norma populacional. Normalmente, valores de colesterol total iguais ou superiores a 200 mg/dL ou LDL-C iguais ou superiores a 130 mg/dL são considerados altos. Embora a dislipidemia na infância seja tipicamente multifatorial, as causas genéticas se apresentam nesta idade com concentrações lipídicas muito elevadas^{13,15}.

5. MEDIÇÃO LIPÍDICA DE PREVENÇÃO PRIMÁRIA

Dado o maior foco em limites específicos de LDL-C para decisões de manejo, as diretrizes American College of Cardiology/ American Heart Association (ACC/AHA) e European Society of Cardiology/ European Atherosclerosis Society (ESC/EAS) se concentram na medição dos lipídios com precisão. Historicamente, as medições lipídicas foram realizadas em jejum. Porém, estudos recentes mostraram resultados numéricos semelhantes^{15,16} e valor prognóstico^{17,18} de lipídios ao comparar amostras em jejum e sem jejum.

Juntamente com a conveniência adicional para os pacientes, as análises lipídicas sem jejum se tornaram mais prevalentes, especialmente para fins de triagem populacional. Nesse caso, tanto as diretrizes ACC/AHA quanto ESC/EAS endossam perfis lipídicos em jejum ou sem jejum para fins de avaliação de risco. Para a investigação de dislipidemias genéticas ou graves, entretanto, o jejum é preferido. Os níveis de LDL-C são normalmente estimados pela fórmula de Friedewald, sendo¹⁵⁻¹⁸:

LDL-C = (colesterol total) – (triglicerídeos/5) – (colesterol de lipoproteína de alta densidade).

Embora esta fórmula seja apropriada para a maioria dos pacientes, está bem estabelecido que a equação pode ser imprecisa no contexto de triglicerídeos significativamente elevados ou níveis muito baixos de LDL-C. Nesses casos, o método de Martin/Hopkins modificado – que foi validado no cenário de triglicerídeos > 150 mg/dL ou LDL-C < 70 mg/dL – pode ser considerado para uma medição mais precisa e administração do tratamento mais adequado¹⁹.

6. TERAPIA HIPOLIPEMIANTE

O objetivo principal da terapia hipolipemiante é a redução do LDL-C. As partículas de LDL constituem o produto final do metabolismo das lipoproteínas e devem ser eliminadas por meio de uma via endossomal por receptores de lipoproteínas hepáticas, como o receptor de LDL e a proteína 1 relacionada ao receptor de LDL. Embora os objetivos precisos para a redução do LDL-C tenham sido uma questão de intenso debate, dados em evolução tornaram claros os riscos cardiovasculares associados ao LDL-C elevado e os benefícios de reduzi-lo abaixo dos 70 mg/dL em pacientes de alto risco ou com histórico de eventos adversos anteriores de DVC^{20,21}.

As recomendações e a conscientização sobre a importância do manejo em grupos de alto risco se estenderam além dos comitês de diretrizes em cardiologia, com a Endocrine Society recomendando um LDL-C <55 mg/dL para pacientes com DCV estabelecida ou múltiplos fatores de risco em suas diretrizes para pacientes com distúrbios endócrinos²². As diretrizes recentes foram além nas metas de redução de lipídios, com as diretrizes da ESC/EAS recomendando um LDL-C <55 mg/dL para pacientes com risco muito alto na prevenção primária e secundária (recomendação Classe I), e uma meta de <40 mg/dL para paciente com um segundo evento de DCV aterosclerótica dentro de 2 anos após o incidente (Classe IIb)^{23,24}.

Porém, logo após o início do tratamento, o alcance dos níveis-alvo de LDL-C e a manutenção de terapias hipolipemiantes permanecem abaixo do ideal²⁵. Por isso, a atenção às modalidades de tratamento orientadas pelas diretrizes e à continuidade dos cuidados é essencial para o bem-estar do paciente a longo prazo.

6.1 ESTATINAS

As estatinas inibem a 3-hidroxi-3-metilglutaril-coenzima A (HMG-CoA) redutase, a enzima limitante da taxa na biossíntese do colesterol. A redução do colesterol intracelular gera uma regulação positiva dos receptores de LDL na superfície dos hepatócitos, o que aumenta sua capacidade de eliminação de LDL. As estatinas também contam com propriedades anti-inflamatórias nos locais de disfunção endotelial e ateroma, o que ajuda a restaurar a função endotelial e estabilizar a placa²⁶⁻²⁸. Com base em uma das mais importantes meta-análises de estatinas na prevenção secundária, a Cholesterol Treatment Trialists Collaboration verificou que a redução de 1 mmol/L (ou 39 mg/dL) de LDL-C resultou em uma diminuição de 12% em todos os níveis de colesterol, de 23% no infarto do miocárdio (IM) ou morte coronariana, de 24% na revascularização coronariana e de 17% no acidente vascular cerebral não fatal²⁹.

A terapia com estatinas também diminuiu eventos agudos de doença cardiovascular aterosclerótica (DCVA) na prevenção primária, assim como em pacientes com diabetes mellitus, hipertensão e aumento do tônus inflamatório sistêmico, sendo recomendada como primeira linha na prevenção primária e secundária de doença cardiovascular (DCV)^{30,31}. Sua administração deve ser orientada pelos sintomas do paciente e pela tolerância à medicação, considerando que as informações disponíveis até o momento – que sugerem que os benefícios derivados de níveis lipídicos mais baixos – vão muito além dos níveis recomendados pelas diretrizes³⁰. Com base nas diretrizes, a dose mais apropriada de estatina depende da condição subjacente ou da medição de lipídios no sangue^{30,31}.

As estatinas estão entre as classes de medicamentos mais intensivas e estudadas na história médica e apresentam um perfil de risco-benefício estruturado. Apesar do foco em eventos adversos, como mialgia e rabdomiólise, vários ensaios randomizados demonstraram que sintomas comuns ocorrem com frequência semelhante nos braços de estatina e placebo^{32,33}. As diretrizes de colesterol da AHA/ACC recomendam uma discussão sobre riscos e benefícios antes do início do uso de estatinas, além de uma avaliação dos fatores predisponentes a efeitos colaterais, como idade avançada, trauma e exercícios frequentes³⁰. Nos pacientes com fraqueza muscular objetiva, é recomendável verificar a creatinina quinase para avaliar a presença de rabdomiólise, pois requer a suspensão das estatinas, embora sua ocorrência seja rara. O monitoramento laboratorial da creatinina quinase sérica após o início da estatina não é recomendado naqueles com sintomas leves/moderados ou sem fraqueza muscular objetiva³¹.

Dados obtidos no ensaio Self-Assessment Method for Statin Side-effects Or Nocebo (SAMSON)³⁴ indicam que em pacientes randomizados para um protocolo de tratamento de 12 meses, incluindo 4 meses de atorvastatina (20 mg), 4 meses de placebo e após 4 meses sem tratamento, os escores de sintomas relatados pelos pacientes não foram diferentes entre

os meses de estatina e aqueles de placebo. Embora reconheçam que um ensaio de 4 meses com estatinas pode não ser adequado para avaliar todos os casos de intolerância, os pesquisadores estimam que até metade dos casos de intolerância são atribuíveis ao efeito nocebo, pelo qual os efeitos secundários adversos se desenvolvem às expectativas negativas de uma intervenção terapêutica específica.

Estudos anteriores sugeriram que a maioria dos pacientes (72,5%) com intolerância às estatinas pode tolerar uma estatina quando passam de uma dose diária para uma dose intermitente, ao mesmo tempo que conseguem uma redução significativa no LDL-C³⁵. Entre aqueles com sintomas leves/moderados, as diretrizes recomendam a interrupção até que os sintomas melhorem, seguida de nova administração em dose reduzida ou teste de um agente alternativo. Nos que não conseguem tolerar a terapia com estatinas com risco elevado de DCVA, recomenda-se a transição para terapia hipolipemiante sem estatina³¹.

Efeitos colaterais adicionais, como diabetes recente, chamaram a atenção dos pacientes que iniciam a terapia com estatinas. Embora também existam evidências que sugerem um risco aumentado de diabetes incidente em certas populações – especialmente em ensaios que incluíram participantes mais velhos – este risco é pequeno e compensado pelos benefícios derivados de uma redução de eventos cardiovasculares com o uso de estatinas^{36,37}. O estudo JUPITER mostrou que a terapia com rosuvastatina acelerou o tempo para o surgimento de diabetes tipo 2 em apenas 5,5 semanas em comparação com pacientes tratados com placebo, enquanto estudos adicionais mostraram que a maioria dos pacientes que desenvolvem diabetes têm síndrome metabólica subjacente no início do estudo³¹.

As diretrizes europeias recomendam a avaliação de risco, sendo ainda mais restritas nas recomendações para populações diabéticas, com uma meta de redução do LDL-C $\geq 50\%$ em relação ao valor basal e < 70 mg/dL para pacientes de alto risco e LDL-C < 55 mg/dL para pacientes com risco muito alto³¹. Nos indivíduos com diabetes estabelecido, o início de uma estatina de intensidade moderada é recomendado para aqueles com idade entre 40 e 75 anos pelas diretrizes da AHA/ACC, independentemente do risco de DCVA em 10 anos, devido aos benefícios cardiovasculares significativos derivados (com alta intensidade recomendada para aqueles com risco adicional fatores)³⁰. Meta-análises reforçam os benefícios da intensificação da terapia com estatinas quando apropriado, com uma redução 3 vezes maior em eventos cardiovasculares em comparação com o risco de diabetes recente entre aqueles que tomam altas doses em comparação com estatinas em doses moderadas^{38,39}.

Apesar dos benefícios bem estabelecidos nas populações recomendadas pelas diretrizes, a terapia com estatinas continua subprescrita e subtitulada devido ao desinteresse clínico^{40,41}. Tentativas recentes de utilizar registros eletrônicos de saúde para melhorar os padrões de prescrição entre os médicos não aumentaram as taxas de cumprimento das metas,

enquanto os padrões de desprescrição em adultos mais velhos mostraram associações com o aumento do risco de DCV^{42,43}. Os dados sugerem que as taxas de descontinuação são mais altas nos primeiros 30 dias após o início, destacando ainda mais a importância do acompanhamento rigoroso e do monitoramento longitudinal⁴⁴.

Além disso, as mulheres têm menos probabilidade do que os homens de preencher prescrições de estatinas de alta intensidade após IM, com menor probabilidade de receberem a dose necessária de estatina⁴⁵. Os problemas de adesão não são isentos de complicações, com pesquisas indicando um aumento de 25% na mortalidade entre grupos de estatinas com alta e baixa adesão após um IM⁴⁶.

6.2 EZETIMIBA

A ezetimiba é um agente redutor do LDL-C, usado principalmente em pacientes acima da meta, apesar da terapia com estatinas máxima tolerada ou com intolerância parcial ou completa às estatinas. Tem como alvo a absorção intestinal do colesterol, inibindo a proteína semelhante a Niemann-Pick C1 na borda em escova do jejuno. Como resultado, micelas carregadas com fontes dietéticas e biliares de lipídios não são absorvidas. Isto leva a uma redução nos reservatórios de colesterol hepático, a um aumento na expressão do receptor hepático de LDL e à subsequente redução do LDL-C na circulação. Esse mecanismo, no entanto, opera em adição à terapia com estatinas⁴⁷.

Como a inibição da HMG-CoA redutase pelas estatinas leva a um aumento compensatório na absorção intestinal de colesterol, ele é bloqueado pela ezetimiba, levando a uma redução complementar do LDL-C. Como mecanismo compensatório, a interrupção da captação intestinal de colesterol pela ezetimiba, quando administrada em monoterapia, gera um aumento na produção endógena de colesterol hepático, aumentando a atividade da HMG CoA redutase. Quando tomado em combinação, isso é evitado pela administração de estatinas⁴⁷.

A eficácia clínica da ezetimiba foi testada em vários ensaios clínicos. O estudo Better Reduction of Outcomes: Vytorin Efficacy International (IMPROVE-IT)⁴⁸ incluiu 18.144 participantes com IM recente e mostrou que a ezetimiba, além da sinvastatina, reduziu tanto o LDL-C quanto eventos cardiovasculares. Para isso, os pesquisadores utilizaram um regime de estatinas de intensidade moderada para alcançarem reduções significativas de lipoproteínas séricas com um LDL-C médio de 53,7 mg/dL no tratamento com sinvastatina-ezetimiba. Análises post hoc registraram reduções de risco relativo no endpoint primário composto de 14% para pacientes diabéticos e 20% em pacientes com histórico de cirurgia de revascularização do miocárdio. Entre os pacientes com histórico prévio de acidente vascular cerebral (AVC), a redução relativa do risco de AVC secundário foi de 40% ao comparar a terapia combinada com a monoterapia com sinvastatina.

O estudo SHARP⁴⁹ – realizado com 9.270 pacientes com doença renal crônica randomizadas para sinvastatina mais ezetimiba versus placebo – demonstrou segurança e uma redução significativa em eventos cardiovasculares maiores em comparação com o placebo. Embora o ensaio não tenha sido desenvolvido para diferenciar coortes de doença renal crônica em diálise e não diálise, e não incluiu um ensaio apenas com sinvastatina, a análise de subgrupo não sugeriu que os efeitos proporcionais nos eventos ateroscleróticos diferissem entre os grupos. Além disso, a necessidade de revascularização coronária foi reduzida entre os pacientes randomizados para ezetimiba

Estudo prospectivo randomizado, aberto e cego de desfecho conduzido no Japão, o Ezetimiba Lipid-Lowering Trial on Prevention of Atherosclerosis in 75 or Older (EWTOPIA 75)⁵⁰ destacou o benefício da ezetimiba em uma população idosa de prevenção primária. Nos 3.796 participantes com idade ≥ 75 anos sem DCVA conhecida, mas com LDL-C elevado, randomizados para ezetimiba versus placebo, a ezetimiba mostrou uma taxa reduzida de morte cardíaca súbita, IM, AVC ou revascularização coronariana. Outros estudos demonstraram que o efeito colateral e o perfil de segurança da ezetimiba são favoráveis, sem diferenças significativas em mialgias, rabdomiólise, efeitos gastrointestinais, transaminases ou creatinina quinase quando adicionada à monoterapia com estatinas⁴⁹.

As diretrizes da AHA/ACC, por sua vez, recomendam a adição de ezetimiba para pacientes com DCV com risco muito alto e LDL-C ≥ 70 mg/dL, apesar da terapia com estatinas máxima tolerada, assim como aqueles considerados para terapia com um anticorpo monoclonal pró-proteína convertase subtilisina kexina tipo 9 (PCSK9)³⁰, enquanto as diretrizes europeias orientam que a ezetimiba deve ser adicionada à estatina máxima tolerada, se necessário, para atingir as metas de LDL-C³¹.

6.3 INIBIDORES DA PRÓ-PROTEÍNA CONVERTASE SUBTILISINA/KEXIN TIPO 9 (PCSK9)

Os anticorpos monoclonais PCSK9 melhoraram a capacidade terapêutica de reduzir o LDL-C e melhorar o sucesso do tratamento. Nesse caso, o receptor de LDL (LDLR) nos hepatócitos se liga ao LDL-C no meio extracelular e, por meio de endocitose mediada por receptor, o complexo LDLR-LDL-C é internalizado. Enquanto o LDL-C é direcionado para o lisossoma para digestão e processamento do LDL, o LDLR retorna à superfície celular para iniciar outro ciclo de ligação e absorção das partículas de LDL. Porém, cerca de 1 em cada 500–1000 partículas de LDL está associada a uma molécula PCSK9. Quando um LDLR se liga ao complexo PCSK9/LDL, ele é acompanhado ao lisossoma para degradação, evitando a reciclagem do LDLR, reduzindo a densidade da superfície do LDLR e a

de puração do LDL-C. Ao inibir a PCSK9, a proteólise do LDLR é reduzida e a capacidade dos hepatócitos de eliminar o LDL-C do sangue aumenta⁵¹.

Ensaio randomizado verificaram que os anticorpos monoclonais PCSK9 reduzem o risco de DCVA. O Further Cardiovascular Outcomes Research with PCSK9 Inhibition in Subjects with Elevated Risk (FOURIER)⁵², por exemplo, avaliou evolocumabe versus placebo em pacientes já submetidos a tratamento com estatinas. O estudo – que incluiu 27.564 participantes com DCVA, de 1.242 locais em 49 países – registrou uma redução média no LDL-C basal de 59%, de 92 para 26 mg/dL, associada a uma diminuição estatisticamente significativa de 20% no composto de morte cardiovascular, AVC e IM. Os resultados indicaram que mesmo em pacientes próximos das metas de LDL-C definidas pelas diretrizes, reduções adicionais no LDL-C proporcionaram benefícios. No quartil basal mais baixo de LDL-C, por exemplo, uma redução na mediana de LDL-C de 73 para 22 mg/dL foi associada a uma redução de 22% na morte cardiovascular, AV e IM.

Análises posteriores apoiam ainda mais a redução do LDL-C abaixo de 40 mg/dL, uma meta consistente com as recomendações das diretrizes europeias para pacientes que sofrem um evento secundário dentro de dois anos após o primeiro incidente. A redução do risco foi contínua mesmo quando o LDL-C atingido na terapia se aproximou de zero⁵³.

O ensaio de avaliação dos resultados cardiovasculares após uma síndrome coronariana aguda (SCA) durante o tratamento com alirocumabe (ODYSSEY OUTCOMES)⁵⁴ incluiu 18.924 pacientes com SCA nos últimos 1 a 12 meses, que já estavam recebendo terapia com estatinas de alta intensidade. O grupo foi randomizado para receber alirocumabe versus placebo, demonstrando que as reduções no LDL-C foram significativas, com uma diminuição média do LDL-C de 62,7% (LDL-C 38 mg/dL), 61,0% (42 mg/dL) e 54,7% (53 mg/dL) aos 4, 12 e 48 meses, respectivamente. O desfecho primário de morte cardiovascular, IM não fatal, AVC não fatal ou hospitalização por angina instável ocorreu em 9,5% no grupo do alirocumabe e em 11,1% no grupo do placebo.

Em outros ensaios, os efeitos destes medicamentos foram avaliados no cenário cardiovascular agudo. No estudo EVOPACS⁵⁵, 308 pacientes com SCA receberam evolocumabe ou placebo, além de estatina de alta intensidade. Os participantes tratados obtiveram reduções no LDL-C, com 95,7% dos pacientes atingindo uma meta de LDL-C definida pelas diretrizes de <70 mg/dL versus 37,6% do grupo placebo.

Além de dados sobre sua eficácia, os anticorpos PCSK9 também demonstraram ser seguros. Nem o FOURIER nem o ODYSSEY Outcomes exibiram qualquer diferença significativa nos eventos adversos, além das reações locais no local da injeção e aquelas classificadas em geral como leves (eritema, prurido e inchaço). Somente 0,1% dos participantes em cada grupo interromperam o uso do medicamento devido a reações no local da injeção)^{52,53,56,57}. Também não foi encontrada diferença significativa nas medidas da função cognitiva entre os grupos. Este resultado foi explorado

mais detalhadamente no estudo EBBINGHAUS, que avaliou 1.204 participantes que receberam evolocumabe versus placebo, além da terapia com estatinas, em uma ampla série de medidas neurocognitivas e de função executiva durante 19 meses⁵⁶.

Esses resultados indicam que a inibição da PCSK9 é uma importante opção de tratamento para redução de lipídios em pacientes com intolerância a estatinas. No estudo Goal Achievement após a utilização de um anticorpo anti-PCSK9 em indivíduos intolerantes a estatinas, o evolocumabe induziu um declínio de 41% a 63% nos níveis de LDL-C, sem causar efeitos colaterais significativos em pacientes com histórico de intolerância a estatinas⁵⁸. Seus resultados foram confirmados pelo estudo ODYSSEY ALTERNATIVE, que comparou o alirocumabe à ezetimiba e à atorvastatina. A terapia com alirocumabe gerou uma redução maior no LDL-C do que a ezetimiba (diminuição média de 45% vs. 15%), associada a uma menor frequência de efeitos colaterais relacionados ao músculo esquelético do que pacientes randomizados para receber atorvastatina⁵⁹.

6.4 INCLISIRAN

Nova abordagem para a redução do LDL-C, o inclisiran é um pequeno RNA interferente sintético (siRNA) conjugado com N-acetilgalactosamina triantenária, sendo seu alvo o mRNA para PCSK9. As porções N-acetilgalactosamina permitem que o inclisiran se ligue especificamente aos receptores de asialoglicoproteínas, que são altamente expressos ao longo da superfície dos hepatócitos. No meio intracelular, o inclisiran se une ao complexo silenciador induzido por RNA (RISC), permitindo que as endonucleases hidrolisem o mRNA da PCSK9, inibindo assim sua expressão⁶⁰.

Ensaio de fase I mostraram que se trata de uma estratégia eficaz, com participantes randomizados para inclisiran exibindo uma redução média de 70% na proteína PCSK9 circulante e uma redução de 40% no LDL-C em comparação ao placebo⁶¹. Uma vantagem adicional do inclisiran é que, ao contrário das injeções de anticorpos PCSK9, que são administradas a cada 2 a 4 semanas, o inclisiran demonstrou efeito quando administrado apenas duas vezes por ano⁶².

6.5 ÁCIDO BEMPEDOICO

O ácido bempedoico é um novo agente redutor do LDL-C, capaz de inibir a via de síntese do colesterol no nível da ATP citrato liase. Atuando no nível da HMG-CoA redutase, a ATP citrato liase é uma enzima que integra o metabolismo de lipídios e carboidratos. Catalisa a conversão de citrato em oxaloacetato e acetil CoA. O acetil CoA é então desviado para a biossíntese de ácidos graxos ou colesterol. O ácido bempedoico é um pró-fármaco ativado em seu tioéster CoA bioquimicamente ativo pela acil-CoA sintetase I

de cadeia muito longa. Essa ativação ocorre somente no fígado, potencialmente atenuando queixas musculares prevalentes com o uso de estatinas⁶³.

Ensaio de fase II com ácido bempedoico em monoterapia observaram uma redução média de até 27% no LDL-C em 177 pacientes com LDL-C elevado no início do estudo⁶⁴. O estudo CLEAR Harmony⁶⁵, por sua vez, randomizou 2.230 pacientes em terapia com estatinas máxima tolerada para ácido bempedoico versus placebo e registrou uma redução 18,1% maior no LDL-C. Não houve aumento estatisticamente significativo na taxa de qualquer evento adverso em comparação ao placebo. A taxa de descontinuação do ácido bempedoico devido a eventos adversos foi maior, assim como diabetes de início recente ou agravamento e gota.

Ensaio subsequentes destacaram eficácia como agente hipolipemiante, além de outras terapias hipolipemiantes não estatinas, como a ezetimiba, com ácido bempedoico e combinação de ezetimiba em pacientes em uso de estatina máxima tolerada, demonstrando ser mais eficaz que a ezetimiba ou o ácido bempedoico além da estatina isolada. A combinação de ácido bempedoico e ezetimiba reduz o LDL-C em uma média de 38% em comparação com o placebo⁶⁴.

Esses resultados foram reforçados pelo estudo CLEAR Wisdom⁶⁶, que randomizou 779 pacientes em terapia hipolipemiante máxima tolerada para ácido bempedoico versus placebo e encontrou uma redução aumentada de 13% no LDL-C para pacientes administrados com ácido bempedoico. Embora a redução do LDL-C tenha sido significativa – uma diminuição de 18% versus placebo nos pacientes que receberam estatinas toleradas ao máximo e uma diminuição de 24% naqueles com intolerância às estatinas – o aumento de eventos adversos associados foi observado em relação à gota e níveis de ácido úrico. O ensaio também traçou uma associação com níveis aumentados de enzimas hepáticas e uma redução na taxa de filtração glomerular. Existe um pequeno risco de ruptura do tendão, cuja etiologia não é compreendida.

A capacidade do ácido bempedoico de reduzir o risco de eventos cardiovasculares agudos está sendo avaliada no estudo CLEAR Outcomes⁶⁷, realizado com 14.014 pacientes com intolerância a estatinas, que comparará o ácido bempedoico com placebo em um contexto sem estatinas. Embora as taxas globais de acontecimentos adversos tenham sido até o momento semelhantes nos grupos tratamento e placebo, houve um aumento nos níveis de ácido úrico no sangue e na gota em comparação com o placebo. Nesse caso, a hiperuricemia foi observada em 2,7% dos pacientes que receberam ácido bempedoico e 0,4% do grupo placebo.

7. HIPERCOLESTEROLEMIA FAMILIAR HOMOZIGÓTICA

A hipercolesterolemia familiar homozigótica (HoFH) é um distúrbio autossômico codominante, causado principalmente por mutações no gene LDLR, embora mutações nos genes para apoB100, PCSK9 e proteína adaptadora de clatrina-1 também possam dar origem à HF fenotípica. Trata-se de uma dislipidemia menos grave, definida pela herança de apenas um alelo mutante, caracterizada por níveis de LDL-C de 500 a 1.000 mg/dL e risco aumentado de início prematuro de DCVA e eventos cardiovasculares⁶⁸.

Embora terapias hipolipemiantes bem estudadas, como estatinas e ezetimiba, continuem sendo de primeira linha para pacientes com HFHo, muitas vezes são necessárias opções adicionais para reduzir os níveis de colesterol da maneira mais segura e rápida. Assim como nas populações com DCVA de alto risco, os anticorpos monoclonais PCSK9 se mostraram promissores em pacientes com HoFH. No ensaio Trial Evaluating PCSK9 Antibody in Subjects with LDL Receptor Abnormalities (TESLA Parte B)⁶⁹, pacientes em terapia hipolipemiante estável foram randomizados para placebo versus evolocumabe a cada 4 semanas, durante 12 semanas. O grupo tratado experimentou uma redução de 30,9% no LDL-C em comparação ao placebo. O estudo ODYSSEY HoFH⁷⁰, por sua vez, verificou em uma coorte de 69 pacientes com HoFH randomizados para alirocumabe versus placebo e terapia padrão (incluindo afese) uma diferença de 35,6% na média de LDL-C para alirocumabe versus placebo em 12 semanas.

O mipomersen é um oligonucleotídeo antisense que se liga ao mRNA da apoB e promove sua hidrólise pela RNase H. A inibição da produção hepática de apoB diminui a secreção hepática de VLDL, havendo assim menos lipoproteínas para formar LDL no soro. Indicado para o tratamento da HFHo a eficácia desse medicamento é independente da biodisponibilidade do LDLR. Em um estudo com 45 participantes com HoFH durante 26 semanas, Raal et al⁷¹ relataram uma diminuição de 24,7% no LDL-C. O tratamento com mipomersen está associado a um aumento no conteúdo de gordura hepática. Embora tenha sido aprovado pela Food and Drug Administration (FDA) para o tratamento da HFHo, as diretrizes americanas e europeias não o recomendam como opção terapêutica neste momento. O mipomersen deve ser utilizado apenas após uma avaliação de risco e estratégia de mitigação destinada a reduzir o risco de hepatotoxicidade⁷².

Inibidora da pequena molécula de proteína microsossomal de transferência de triglicerídeos – uma enzima do retículo endoplasmático importante para a produção de VLDL-C no fígado e quilomícrons pelos enterócitos –, a lomitapida é reduz os níveis plasmáticos de lipoproteínas contendo apoB, incluindo VLDL-C e LDL-C. Dados de ensaios clínicos em 29 pacientes com HFHo mostraram que esta estratégia é eficaz, com uma redução média de 50% do LDL-C no seguimento de 26 semanas, quando a lomitapida foi adicionada à terapia hipolipemiante basal⁷³.

As complicações primárias foram gastrointestinais, com 27/29 participantes notando pelo menos um efeito colateral gastrointestinal, a maioria categorizado como leve a moderado. O conteúdo médio de gordura hepática aumentou de 1% no início do estudo para 8,6% em 26 semanas. No seguimento prolongado de até 126 semanas, a redução do LDL-C foi mantida em 45,5% em relação ao valor basal, enquanto a incidência de complicações gastrointestinais relatadas também foi menor, em 42,1%. Além disso, 21,1% dos pacientes apresentaram elevação de AST ou ALT 5 vezes o limite superior do normal⁷³.

O evinacumabe, por sua vez, é um anticorpo monoclonal direcionado contra angiopoietina-like 3 (ANGPLT3), uma enzima que inibe a lipase endotelial e a lipase lipoprotéica, sendo recentemente aprovado pela FDA para o tratamento de HoFH. Dados do ensaio ELIPSE HoFH⁷⁴ mostraram que em 65 pacientes randomizados, o evinacumabe intravenoso induziu uma diferença média de 49% no LDL-C entre os grupos tratado e placebo em 24 semanas. Essas alterações no LDL-C são atribuídas ao aumento da depuração de partículas de LDL pelos receptores de lipoproteínas remanescentes hepáticas. Outros estudos mostraram que a administração subcutânea de evinacumabe foi igualmente eficaz, com uma diferença de 56% entre os grupos na redução do LDL-C entre evinacumabe versus placebo⁷⁵.

Além da terapia medicamentosa, a aférese desempenha um papel importante em pacientes com HFHo. A história da troca plasmática e da plasmaférese é longa, com dados que comprovam seu uso na redução de lipídios há décadas⁷⁶⁻⁷⁸. Ainda não foram realizados estudos adicionais sobre novas terapêuticas, em substituição ou em adição à aférese, embora os dados de um pequeno estudo de coorte de lomitapida versus aférese sugiram que a lomitapida pode ter mais sucesso na redução do LDL-C do que a aférese⁷⁹. Em contraste, o German Lipoprotein Apheresis Registry (GLAR)⁸⁰ relatou uma redução de 78% nos principais eventos coronários agudos após dois anos de terapia de aférese.

Na aférese, no entanto, o rebote é rápido, exigindo tratamento frequente para uma redução eficaz do LDL-C. Embora limitados, os dados sobre seus resultados cardiovasculares permanecem mistos, com estudos mostrando progressão da doença apesar da aférese⁸¹. A aférese reduz o LDL-C em pacientes com HFHo em aproximadamente 57% a 75%⁸². Ao contrário da troca de plasma, onde todo o compartimento plasmático é removido e substituído, retirando assim o LDL-C e os componentes benéficos do plasma, como a imunoglobina, a aférese tem como alvo o LDL-C para a remoção do plasma de forma bastante específica⁸³.

8. HIPERTRIGLICERIDEMIA COMO FATOR DE RISCO PARA DCVA

A redução da LDL não é o único componente da mitigação do risco de DCVA dependente de lipídios, sendo um risco residual significativo associado a níveis elevados de triglicérides⁸⁴. Durante algum tempo, a avaliação do risco associado aos triglicérides elevados foi ignorada, com estudos após a descoberta das estatinas mais centrados no LDL⁸⁵. Os triglicérides são transportados em partículas de VLDL e quilomícrons. Em um painel lipídico, os triglicérides elevados atuam como substitutos das lipoproteínas apoB, como o VLDL, e contribuem para o risco/doença cardiovascular. Semelhante ao LDL, as lipoproteínas enriquecidas com triglicérides entram na íntima arterial, onde são eliminadas por macrófagos ativados e contribuem para a formação de células espumosas e estrias gordurosas⁸⁶.

Um dado interessante é que a hiperquilomicronemia não está associada ao aumento do risco de DCVA, mas está altamente associada ao risco de pancreatite. Os quilomícrons parecem ser grandes demais para entrar na íntima e serem eliminados pelos macrófagos. Isto destaca a característica essencial dos triglicérides elevados no aumento do risco de DCVA, que é a entrada pela parede arterial. A hipertrigliceridemia também está relacionada à síndrome metabólica, aumento dos níveis séricos de apo CIII, hipercoagulabilidade, disfunção endotelial e aumento da inflamação intravascular, todos os quais contribuem para o risco de DCVA⁸⁷.

Resultados de estudos têm apoiado triglicérides elevados como um fator de risco independente para DCVA. Em uma análise post hoc do estudo Pravastatin or Atorvastatin Evaluation and Infection Therapy – Thrombolysis in Myocardial Infarction 22 (PROVE-IT TIMI 22)⁸⁸, níveis baixos de triglicérides em 4.162 pacientes com SCA recente foram associados a uma taxa reduzida de eventos cardíacos recorrentes, independentemente dos níveis de LDL-C obtidos.

Entre os participantes dos estudos Study of RO4607381 in Stable Coronary Heart Disease Patients with Recent Acute Coronary Syndrome (dal-OUTCOMES) e Myocardial Ischemia Reduction with Aggressive Cholesterol Lowering (MIRACL), os níveis de triglicérides se correlacionaram com o risco cardiovascular de curto e longo prazo. Em uma coorte de 29.039 participantes, o estudo Copenhagen General Population exibiu não apenas risco aumentado em associação com triglicérides elevados, mas também que, por partícula, o VLDL era mais aterogênico do que as lipoproteínas alternativas contendo apoB, como IDL ou LDL⁸⁹.

No estudo Progression of Early Subclinical Atherosclerosis⁹⁰, os participantes com triglicérides >150 mg/dL apresentaram um risco significativamente aumentado de aterosclerose subclínica, assim como do número de territórios vasculares não coronarianos afetados. Além disso, a inflamação arterial e o número de placas inflamadas aumentaram à medida

que os triglicerídeos aumentaram. Níveis elevados de triglicerídeos duplicaram o risco de inflamação arterial.

8.1 MUDANÇAS DE ESTILO DE VIDA

Mudanças no estilo de vida com aumento da prática de exercícios físicos regulares e ajustes nas necessidades dietéticas são terapia de primeira linha para hipertrigliceridemia. Atenção adicional deve ser dada à avaliação de fatores secundários que podem levar a níveis elevados de triglicerídeos, como obesidade, resistência à insulina, diabetes mellitus, doença renal crônica, doença hepática, tabagismo e hipotireoidismo. Alguns medicamentos também podem induzir ou piorar a hipertrigliceridemia, como diuréticos tiazídicos, estrogênios orais, retinóides, inibidores de protease, glicocorticoides, entre outros. A terapia com estatinas é amplamente considerada pelas diretrizes como o tratamento de primeira linha do risco de DCVA para pacientes com triglicerídeos elevados, registrando reduções substanciais nos níveis de triglicerídeos em paralelo com o aumento da intensidade da estatina^{30,31}.

8.2 BENEFÍCIOS DOS FIBRATOS

Agonistas do receptor α ativados por proliferadores de peroxissoma, os derivados do ácido fíbrico (fibratos) afetam a transcrição do gene nuclear e o metabolismo das lipoproteínas a jusante, contribuindo com a redução dos triglicerídeos séricos³¹. Os fibratos aumentam a expressão da lipase lipoproteica, reduzem a apo CIII (inibidor da lipase lipoproteica) e estimulam a produção de apo CII (ativador da lipase lipoproteica). Também estimulam a produção de apo AI e a biogênese de HDL. Os primeiros ensaios randomizados no Helsinki Heart Study e no Veterans Affairs Cooperative Studies Program High-Density Lipoprotein Cholesterol Intervention Trial (VA-HIT), realizados em homens, registraram reduções de 34% e 24%, respectivamente, em eventos cardiovasculares com o uso de gemfibrozil^{91,92}. Apesar disso, o uso do gemfibrozil se tornou limitado, pois ele não deve ser administrado com estatina. A gemfibrozil inibe múltiplas glucuronosiltransferases, o que impede a glicuronidação e a eliminação das estatinas, elevando o risco de rabdomiólise⁹³.

O ensaio Fenofibrate Intervention and Event Lowering in Diabetes (FIELD)⁹⁴, uma grande coorte de 9.795 participantes com diabetes mellitus tipo 2 randomizados para fenofibrato ou placebo, não atingiu o objetivo primário para redução de eventos cardiovasculares. Apesar disso, registrou uma redução de 24% no IM não fatal e de 21% na revascularização coronária, assim como reduções em eventos microvasculares, como retinopatia proliferativa, edema macular ou amputação de membros inferiores.

O ensaio Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes (ACCORD)⁹⁵, realizado com 5.518 pacientes com diabetes mellitus tipo 2 e

uso de sinvastatina, randomizou participantes para fenofibrato versus placebo, não encontrando diferença significativa em eventos cardiovasculares ou quaisquer resultados secundários. Uma metanálise dos principais estudos sobre o benefício dos fibratos em subgrupos com níveis elevados de triglicérides mostrou uma redução significativa em eventos cardiovasculares em comparação com aqueles sem triglicérides elevados⁹⁶.

Apesar dos resultados, as diretrizes permanecem em dúvida nas recomendações sobre a terapia com fibratos. As diretrizes da AHA/ACC fornecem uma recomendação IIa para fibratos apenas em pacientes com hipertrigliceridemia grave (triglicérides ≥ 1000 mg/dL) e, principalmente, como um mecanismo para prevenir pancreatite aguda³⁰, enquanto as diretrizes europeias são um pouco mais liberais em suas recomendações, fornecendo recomendações IIb para o uso de fibratos – fenofibrato e bezafibrato especificamente – para prevenção primária ou para pacientes com alto risco de meta de LDL-C com triglicérides > 200 mg/dL³¹.

8.2 TERAPIA COM ÁCIDOS GRAXOS ÔMEGA-3

O interesse na relação entre ácidos graxos ômega-3 e doenças cardiovasculares vem ocorrendo há décadas. Embora produzidas endogenamente em pequena extensão, as fontes dietéticas de ômega-3 são fundamentais e subjacentes à variação nos níveis sanguíneos de ácidos graxos. Os dois ácidos graxos ômega-3 mais importantes são o ácido eicosapentaenóico (EPA) e o ácido docosahexaenóico (DHA), derivados principalmente da ingestão de peixes⁹⁷. Considera-se que o principal mecanismo de benefício seja a redução dos triglicérides plasmáticos, embora existam muitos efeitos adicionais, como estabilização da membrana celular e propriedades anti-inflamatórias, que provavelmente contribuem além da redução dos triglicérides em graus variados⁹⁸. Na realidade, pensava-se que a prevenção da arritmia cardíaca desempenhava um grande papel por meio da inibição dos canais de sódio dependentes de voltagem e de cálcio do tipo L, reduzindo o potencial arritmogênico dos miócitos cardíacos⁹⁹.

Os ensaios iniciais sobre a suplementação de ômega-3 pareciam apoiar essas considerações. O estudo GISSI-Prevenzione¹⁰⁰, que comparou cápsulas diárias de gel de 850-882 mg de EPA e DHA em uma proporção média de 1:2 versus placebo em participantes com IM recente, por exemplo, detectou uma redução significativa no desfecho primário de IM não fatal, AVC ou morte para pacientes administrados com ômega-3 (redução de 10%), além de uma diminuição 17% na morte cardiovascular

Dados do estudo Japan EPA Lipid Intervention Study (JELIS)¹⁰¹ – realizado com 18.645 participantes randomizados para 1.800 mg de éster etílico de EPA diariamente, mais terapia com estatina em dose baixa versus estatina sozinha – destacaram uma redução de 19% em eventos coronarianos maiores no grupo EPA. No REDUCE-IT¹⁰², um estudo que

incluiu 8.179 pacientes com DCVA estabelecida ou diabetes mellitus e um fator de risco adicional, randomizados para receber 2 g de Vascepa (éster etílico de EPA), duas vezes/ dia, versus placebo, foi obtida uma taxa de redução significativa (25%) em eventos coronarianos maiores no grupo EPA, assim como no IM fatal ou não fatal (31%), no AVC fatal ou não fatal (27%), e na revascularização urgente ou emergente (35% e 20%, respectivamente).

Outros estudos sobre a ingestão de ácidos graxos ômega-3 e terapias combinadas de EPA-DHA em particular, foram todos negativos. Não existem ensaios clínicos que tenham testado o impacto da monoterapia com DHA em eventos cardiovasculares. O ensaio Alpha-Omega⁹⁷, que avaliou o uso de terapia combinada de EPA-DHA em baixas doses (400 mg), 2 g de ALA diariamente, ou ambos EPA-DHA e ALA, em 4.837 participantes com infarto do miocárdio prévio, não encontrou redução significativa em eventos cardíacos maiores em qualquer grupo de tratamento. Da mesma forma, resultados negativos para a terapia combinada de EPA-DHA foram encontrados em outros estudos, incluindo o ensaio ASCEND¹⁰³, realizado com 15.480 participantes com diabetes e sem DCVA conhecida, e o recente ensaio STRENGTH¹⁰⁴, que contou com 13.078 participantes com alto risco de DCVA.

As diretrizes atuais, por sua vez, permanecem em dúvida sobre as recomendações relacionadas ao uso de ômega-3, e muitas ainda não incorporaram dados de ensaios divulgados recentemente³⁰. As diretrizes de dislipidemia da EAS/ESC, no entanto, recomendam a adição de Vascepa 2 g duas vezes ao dia em pacientes com alto teor de colesterol³¹.

REFERÊNCIAS

1. Rhee EJ, Kim HC, Kim JH, et al. 2018 Guidelines for the management of dyslipidemia. *Korean J Intern Med.* 2019;34(4):723-771.
2. Mancini JGB, Hegele RA, Leiter LA. Dyslipidemia. *Canadian Diabetes Association Clinical Practice Guidelines Expert Committee.* 2013;37(1):S110-S116.
3. Fahed G, Aoun L, Bou Zerdan M, Allam S, Bou Zerdan M, et al. Metabolic Syndrome: Updates on Pathophysiology and Management in 2021. *Int J Mol Sci.* 2022;23(2):786.
4. Boarescu PM, Boarescu I, Pop RM, Rosan SH, Bocs an IC, et al. Evaluation of oxidative stress biomarkers, pro-inflammatory cytokines, and histological changes in experimental hypertension, dyslipidemia, and type 1 diabetes mellitus. *Int J Mol Sci.* 2022;23(3)1438.
5. Varzideh F, Jankauskas SS, Kansakar U, Mone P, Gambardella J, et al. Sortilin drives hypertension by modulating sphingolipid/ ceramide

homeostasis and by triggering oxidative stress. *J Clin Invest.* 2022;132(3):e156624.

6. Aggarwal H, Pathak P, Singh P, Gayen JR, Jagavelu K, et al. Systemic insulin resistance and metabolic perturbations in chow fed inducible nitric oxide synthase knockout male mice: partial reversal by nitrite supplementation. *Antioxidants* 2020;9(8): 736.

7. Pathak P, Kanshana JS, Kanuri B, Rebello SC, Aggarwal H, et al. Vasoreactivity of isolated aortic rings from dyslipidemic and insulin resistant inducible nitric oxide synthase knockout mice. *Eur J Pharmacol.* 2019;855:90-97.

8. Gheibi S, Jeddi S, Carlström M, Gholami H, Ghasemi A. Effects of long-term nitrate supplementation on carbohydrate metabolism, lipid profiles, oxidative stress, and inflammation in male obese type 2 diabetic rats. *Nitric Oxide.* 2018;75: 27-41.

9. Al-Sulaiti H, Diboun I, Agha MV, Mohamed FFS, Atkin S, et al. Metabolic signature of obesity-associated insulin resistance and type 2 diabetes. *J Transl Med.* 2019;17(1):348.

10. Vinci SR, Rifas-Shiman SL, Cheng JK, Mannix RC, Gillman MW, de Ferranti SD. Cholesterol testing among children and adolescents during health visits. *JAMA.* 2014;311(17):1804-1807.

11. Expert Panel on Integrated Guidelines for Cardiovascular Health and Risk Reduction in Children and Adolescents. National Heart, Lung, and Blood Institute Expert panel on integrated guidelines for cardiovascular health and risk reduction in children and adolescents: summary report. *Pediatrics.* 2011;128(5):S213–S256.

12. Bell MM, Joseph S. Screening 1140 fifth graders for hypercholesterolemia: family history inadequate to predict results. *Journal American Board Fam Pract.* 1990;3(4):259-63.

13. O'Loughlin J, Lauzon B, Paradis G, Hanley J, Lévy E, Delvin E, Lambert M. Usefulness of the American Academy of Pediatrics recommendations for identifying youths with hypercholesterolemia. *Pediatrics.* 2004;113(6):1723-1727.

14. Catapano AL, et al. ESC Scientific Document Group. 2016 ESC/EAS Guidelines for the Management of Dyslipidaemias. *Eur Heart J.* 2016;37(39):2999-3058.

15. Kelishadi R, Haghdoost AA, Moosazadeh M, Keikha M, Aliramezany M. A systematic review and meta-analysis on screening lipid disorders in the pediatric age group. *J Res Med Sci.* 2015;20(12):1191-1199.
16. Donna K. Arnett et al. 2019 ACC/AHA Guideline on the Primary Prevention of Cardiovascular Disease. *J Am Coll Cardiol.* 2019;74(10):e177-e232.
17. Baigent C, Keech A, Kearney PM, Blackwell L, Buck G, Pollicino C, Kirby A, Sourjina T, Peto R, Collins R, Simes R, Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaborators. Efficacy and safety of cholesterol-lowering treatment: prospective meta-analysis of data from 90,056 participants in 14 randomised trials of statins. *Lancet.* 2005;366(9493):1267-1278.
18. Garber AJ et al. Consensus statement by the American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology on the comprehensive type 2 Diabetes management algorithm- 2018 Executive summary. *Endocr Pract.* 2018; 24(1):91-120.
19. Ko A, Choi S, Chang J, Park SM. Effect of lipid-testing interval on stroke risk among newly diagnosed dyslipidemia patients initiated on statins. *J Clin Med.* 2019;8(5):742.
20. Silverman MG, Ference BA, Im K, et al. Association between lowering LDL-C and cardiovascular risk reduction among different therapeutic interventions: a systematic review and metanalysis. *JAMA.* 2016;316:1289-1297.
21. Newman CB, Blaha MJ, Boord JB, et al. Lipid management in patients with endocrine disorders: an endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2020;105:3613-3682.
22. Knuuti J, Wijns W, Saraste A, et al. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes: the Task Force for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J.* 2020;41:407-77.
23. Boekholdt SM, Arsenault BJ, Mora S, et al. Association of LDL cholesterol, non-HDL cholesterol, and apolipoprotein B levels with risk of cardiovascular events among patients treated with statins: a meta-analysis. *JAMA.* 2012;307:1302-1309.
24. Ference BA, Ginsberg HN, Graham I, et al. Low-density lipoproteins cause atherosclerotic cardiovascular disease. 1. Evidence from genetic, epidemiologic, and clinical studies. A consensus statement from the European Atherosclerosis Society Consensus Panel. *Eur Heart J.* 2017;38:2459-2472.

25. Gamboa CM, Safford MM, Levitan EB, et al. Statin underuse and low prevalence of LDL-C control among U.S. adults at high risk of coronary heart disease. *Am J Med Sci.* 2014;348:108-114.
26. Stancu C, Sima A. Statins: mechanism of action and effects. *J Cell Mol Med.* 2001;5:378-387.
27. Schonbeck U, Libby P. Inflammation, immunity, and HMG-CoA reductase inhibitors. *Circulation.* 2004;109:2-18.
28. Nobuhiro T, Hisashi K, Masatoshi I, et al. simvastatin attenuates plaque inflammation. *J Am Coll Cardiol.* 2006;48:1825-1831.
29. Cholesterol Treatment Trialist's (CTT) Collaborators. Efficacy and safety of cholesterol-lowering treatment: prospective metanalysis of data from 90056 participants in 14 randomised trials of statins. *The Lancet.* 2005;366:1267-1278.
30. Grundy SM, Stone NJ, Bailey AL, et al. 2018 AHA/ ACC/ AACVPR/ AAPA/ ABC/ ACPM/ ADA/ AGS/ APhA/ ASPC/ NLA/ PCNA Guideline on the Management of Blood Cholesterol: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Circulation.* 2019;139:e1082-143.
31. Mach F, Baigent C, Catapano AL, et al. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk: the Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and European Atherosclerosis Society (EAS). *Eur Heart J.* 2020;41:111-188.
32. Finegold JA, Manisty CH, Goldacre B, Barron AJ, Francis DP. What proportion of symptomatic side effects in patients taking statins are genuinely caused by the drug? Systematic review of randomized placebo-controlled trials to aid individual patient choice. *Eur J Prev Cardiol.* 2014;21:464-474.
33. Stoes ES, Thompson PD, Corsini A, et al. Statin-associated muscle symptoms: impact on statin therapy—European Atherosclerosis Society Consensus Panel Statement on Assessment Aetiology and Management. *Eur Heart J.* 2015;36:1012-1022.
34. Howard JP, Wood FA, Finegold JA, et al. Side effect patterns in a crossover trial of statin, placebo, and no treatment. *J Am Coll Cardiol.* 2021;78:1210-1222.

35. Mampuya WM, Frid D, Rocco M, et al. Treatment strategies in patients with statin intolerance: the Cleveland Clinic experience. *Am Heart J*. 2013;166:597-603.
36. Sattar N, Preiss D, Murray HM, et al. Statins and risk of incident diabetes: a collaborative meta-analysis of randomised statin trials. *The Lancet*. 2010;375:735-742.
37. Carter AA, Gomes T, Camacho X, Juurlink DN, Shah BR, Mamdani MM. Risk of incident diabetes among patients treated with statins: population based study. *BMJ*. 2013;346:f2610.
38. Waters DD, Ho JE, DeMicco David A, et al. Predictors of new onset diabetes in patients treated with atorvastatin. *J Am Coll Cardiol*. 2011;57:1535-1545.
39. Ridker PM, Danielson E, Fonseca FAH, et al. Rosuvastatin to prevent vascular events in men and women with elevated C-reactive protein. *N Engl J Med*. 2008;359:2195-2207.
40. Rodriguez F, Maron DJ, Knowles JW, Virani SS, Lin S, Heidenreich PA. Association of statin adherence with mortality in patients with atherosclerotic cardiovascular disease. *JAMA Cardiol*. 2019;4:206–13.
41. Toth PP, Granowitz C, Hull M, Anderson A, Philip S. Long-term statin persistence is poor among high-risk patients with dyslipidemia: a real-world administrative claims analysis. *Lipids Health Dis*. 2019;18:175.
42. Adusumalli S, Westover JE, Jacoby DS, et al. Effect of passive choice and active choice interventions in the electronic health record to cardiologists on statin prescribing: a cluster randomized clinical trial. *JAMA Cardiol*. 2021;6:40-48.
43. Rea F, Biffi A, Ronco R, et al. Cardiovascular outcomes and mortality associated with discontinuing statins in older patients receiving polypharmacy. *JAMA Netw Open*. 2021;4:e2113186-e2113186.
44. Navar AM, Roe MT, White JA, et al. Medication discontinuation in the IMPROVE-IT trial. *Circulation*. 2019;12:e005041.
45. Gheorghe G, Toth PP, Bungau S, et al. Cardiovascular risk and statin therapy considerations in women. *Diagnostics (Basel)*. 2020;10:483.
46. Rasmussen JN, Chong A, Alter DA. Relationship between adherence to evidence-based pharmacotherapy and long-term mortality after acute myocardial infarction. *JAMA*. 2007;297:177-186.

47. Phan BAP, Dayspring TD, Toth PP. Ezetimibe therapy: mechanism of action and clinical update. *Vasc Health Risk Manag.* 2012;8:415-427.
48. Cannon CP, Blazing MA, Giugliano RP, et al. Ezetimibe added to statin therapy after acute coronary syndromes. *N Engl J Med.* 2015;372:2387-2397.
49. Baigent C, Landray MJ, Reith C, et al. The effects of lowering LDL cholesterol with simvastatin plus ezetimibe in patients with chronic kidney disease (Study of Heart and Renal Protection): a randomised placebo-controlled trial. *The Lancet.* 2011;377:2181-2192.
50. Ouchi Y, Sasaki J, Arai H, et al. Ezetimibe lipid-lowering trial on prevention of atherosclerotic cardiovascular disease in 75 or older (EWTOPIA 75). *Circulation.* 2019;140:992-1003.
51. Burnett JR, Hooper AJ. PCSK9—a journey to cardiovascular outcomes. *N Engl J Med.* 2018;379:2161-2162.
52. Sabatine MS, Giugliano RP, Keech AC, et al. Evolocumab and clinical outcomes in patients with cardiovascular disease. *N Engl J Med.* 2017;376:1713-1722.
53. Marston NA, Giugliano RP, Park J-G, et al. Cardiovascular benefit of lowering LDL cholesterol below 40 mg/dl. *Circulation.* 2021.
54. Schwartz GG, Steg PG, Szarek M, et al. Alirocumab and cardiovascular outcomes after acute coronary syndrome. *N Engl J Med.* 2018;379:2097-2107.
55. Koskinas KC, Windecker S, Pedrazzini G, et al. Evolocumab for early reduction of LDL cholesterol levels in patients with acute coronary syndromes (EVOPACS). *J Am Coll Cardiol.* 2019;74:2452-2462.
56. Giugliano RP, Mach F, Zavitz K, et al. Cognitive function in a randomized trial of evolocumab. *N Engl J Med.* 2017;377:633-643.
57. Baris G, Francois M, Jianping G, et al. Cognition after lowering LDL-cholesterol with evolocumab. *J Am Coll Cardiol.* 2020;75:2283-2293.
58. Sullivan D, Olsson AG, Scott R, et al. Effect of a monoclonal antibody to PCSK9 on low-density lipoprotein cholesterol levels in statin-intolerant patients: the GAUSS randomized trial. *JAMA.* 2012;308:2497-2506.

59. Moriarty PM, Thompson PD, Cannon CP, et al. Efficacy and safety of alirocumab vs ezetimibe in statin-intolerant patients, with a statin rechallenge arm: The ODYSSEY ALTERNATIVE randomized trial. *J Clin Lipidol*. 2015;9:758-769.
60. Stone NJ, Robinson JG, Lichtenstein AH, et al. 2013 ACC/AHA guideline on the treatment of blood cholesterol to reduce atherosclerotic cardiovascular risk in adults. *Circulation*. 2014;129:S1-45.
61. Fitzgerald K, Frank-Kamenetsky M, Shulga-Morskaya S, et al. Effect of an RNA interference drug on the synthesis of proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 (PCSK9) and the concentration of serum LDL cholesterol in healthy volunteers: a randomised, single-blind, placebo-controlled, phase 1 trial. *The Lancet*. 2014;383:60-68.
62. Stoekenbroek RM, Kallend D, Wijngaard PL, Kastelein JJ. Inclisiran for the treatment of cardiovascular disease: the ORION clinical development program. *Future Cardiol*. 2018;14:433-442.
63. Goldberg AC, Leiter LA, Stroes ESG, et al. Effect of bempedoic acid vs placebo added to maximally tolerated statins on low density lipoprotein cholesterol in patients at high risk for cardiovascular disease: the CLEAR Wisdom Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2019;322:1780-1788.
64. Ballantyne CM, Davidson MH, MacDougall DE, et al. Efficacy and safety of a novel dual modulator of adenosine triphosphatase and adenosine monophosphate-activated protein kinase in patients with hypercholesterolemia. *J Am Coll Cardiol*. 2013;62:1154-1162.
65. Ray KK, Bays HE, Catapano AL, et al. Safety and efficacy of bempedoic acid to reduce LDL cholesterol. *N Engl J Med*. 2019;380:1022-1032.
66. Nicholls S, Lincoff AM, Bays HE, et al. Rationale and design of the CLEAR-outcomes trial: evaluating the effect of bempedoic acid on cardiovascular events in patients with statin intolerance. *Am Heart J*. 2021;235:104-112.
67. Banach M, Duell PB, Gotto AM Jr, et al. Association of bempedoic acid administration with atherogenic lipid levels in phase 3 randomized clinical trials of patients with hypercholesterolemia. *JAMA Cardiology*. 2020;5:1124-1135.
68. Raal FJ, Santos RD. Homozygous familial hypercholesterolemia: Current perspectives on diagnosis and treatment. *Atherosclerosis*. 2012;223:262-268.

69. Raal FJ, Honarpour N, Blom DJ, et al. Inhibition of PCSK9 with evolocumab in homozygous familial hypercholesterolaemia (TESLA Part B): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *The Lancet*. 2015;385:341-350.
70. Blom DJ, Harada-Shiba M, Rubba P, et al. Efficacy and safety of alirocumab in adults with homozygous familial hypercholesterolemia: the ODYSSEY HoFH Trial. *J Am Coll Cardiol*. 2020;76:131-142.
71. Raal FJ, Santos RD, Blom DJ, et al. Mipomersen, an apolipoprotein B synthesis inhibitor, for lowering of LDL cholesterol concentrations in patients with homozygous familial hypercholesterolaemia: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *The Lancet*. 2010;375:998-1006.
72. Stein EA, Dufour R, Gagne C, et al. Apolipoprotein B synthesis inhibition with mipomersen in heterozygous familial hypercholesterolemia. *Circulation*. 2012;126:2283-2292.
73. Cuchel M, Meagher EA, du Toit TH, et al. Efficacy and safety of a microsomal triglyceride transfer protein inhibitor in patients with homozygous familial hypercholesterolaemia: a single-arm, open-label, phase 3 study. *The Lancet*. 2013;381:40-46.
74. Rosenson RS, Burgess LJ, Ebenbichler CF, et al. Evinacumab in patients with refractory hypercholesterolemia. *N Engl J Med*. 2020;383:2307-2319.
75. Raal FJ, Rosenson RS, Reeskamp LF, et al. Evinacumab for homozygous familial hypercholesterolemia. *N Engl J Med*. 2020;383:711-720.
76. Thompson GR, Lowenthal R, Myant NB. Plasma exchange in the management of homozygous familial hypercholesterolemia. *The Lancet*. 1975;305:1208-1211.
77. Thompson GR. The evidence-base for the efficacy of lipoprotein apheresis in combating cardiovascular disease. *Atheroscler Suppl*. 2013;14:67-70.
78. D'Erasmus L, Gallo A, Cefalu AB, et al. Long-term efficacy of lipoprotein apheresis and lomitapide in the treatment of homozygous familial hypercholesterolemia (HoFH): a cross-national retrospective survey. *Orphanet J Rare Dis*. 2021;16:381.
79. Hudgins LC, Kleinman B, Scheuer A, White S, Gordon BR. Long-term safety and efficacy of low-density lipoprotein apheresis in childhood for homozygous familial hypercholesterolemia: a list of participating sites other

than The Rogosin Institute is provided in the Appendix. *Am J Cardiol.* 2008;102:1199-204.

80. Schettler V, Neumann C, Peter C, Scientific Board of GLAR for the German Apheresis Working Group, et al. First data from the German Lipoprotein Apheresis Registry (GLAR). *Atheroscler Suppl.* 2015;18:41-44.

81. Wang A, Richhariya A, Gandra SR, et al. Systematic review of low-density lipoprotein cholesterol apheresis for the treatment of familial hypercholesterolemia. *J Am Heart Assoc.* 2016;5(7):e003294.

82. Grasdal A, Bogsrud MP, Holven KB, et al. Apheresis in homozygous familial hypercholesterolemia: the results of a follow-up of all Norwegian patients with homozygous familial hypercholesterolemia. *J Clin Lipidol.* 2012;6:331-339.

83. King MEE, Breslow JL, Lees RS. Plasma-exchange therapy of homozygous familial hypercholesterolemia. *N Engl J Med.* 1980;302:1457-1459.

84. Ganda OP, Bhatt DL, Mason RP, Miller M, Boden WE. Unmet need for adjunctive dyslipidemia therapy in hypertriglyceridemia management. *J Am Coll Cardiol.* 2018;72:330-343.

85. Nordestgaard BG, Varbo A. Triglycerides and cardiovascular disease. *The Lancet.* 2014;384:626-635.

86. Nordestgaard BG. Triglyceride-rich lipoproteins and atherosclerotic cardiovascular disease. *Circ Res.* 2016;118:547-563.

87. Nordestgaard BG, Stender S, Kjeldsen K. Reduced atherogenesis in cholesterol-fed diabetic rabbits. Giant lipoproteins do not enter the arterial wall. *Arteriosclerosis.* 1988;8:421-428.

88. Miller M, Cannon CP, Murphy SA, Qin J, Ray KK, Braunwald E. Impact of triglyceride levels beyond low-density lipoprotein cholesterol after acute coronary syndrome in the PROVE ITTIMI 22 trial. *J Am Coll Cardiol.* 2008;51:724-730.

89. Johansen MO, Vedel-Krogh S, Nielsen SF, Afzal S, Davey Smith G, Nordestgaard BG. Per-particle triglyceride-rich lipoproteins imply higher myocardial infarction risk than low-density lipoproteins: Copenhagen general population study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2021;41:2063-2075.

90. Sergio R-R, Xavier R, Belen O, et al. Triglycerides and residual atherosclerotic risk. *J Am Coll Cardiol.* 2021;77:3031-3041.
91. Frick MH, Elo O, Haapa K, et al. Helsinki heart study: primary prevention trial with gemfibrozil in middle-aged men with dyslipidemia. *N Engl J Med.* 1987;317:1237-1245.
92. Rubins HB, Robins SJ, Collins D, et al. Gemfibrozil for the secondary prevention of coronary heart disease in men with low levels of high-density lipoprotein cholesterol. *N Engl J Med.* 1999;341:410-418.
93. Prueksaritanont T, Tang C, Qiu Y, Mu L, Subramanian R, Lin JH. Effects of fibrates on metabolism of statins in human hepatocytes. *Drug Metab Dispos.* 2002;30:1280.
94. Rajamani K, Colman PG, Li LP, et al. Effect of fenofibrate on amputation events in people with type 2 diabetes mellitus (FIELD study): a prespecified analysis of a randomised controlled trial. *The Lancet.* 2009;373:1780-1788.
95. The ACCORD Study Group. Effects of combination lipid therapy in type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med.* 2010;362:1563-1574.
96. Bruckert E, Labreuche J, Deplanque D, Touboul P-J, Amarencu P. Fibrates effect on cardiovascular risk is greater in patients with high triglyceride levels or atherogenic dyslipidemia profile: a systematic review and meta-analysis. *J Cardiovasc Pharmacol.* 2011;57(2):267-272.
97. Kromhout D, Giltay EJ, Geleijnse JM. n-3 fatty acids and cardiovascular events after myocardial infarction. *N Engl J Med.* 2010;363:2015-2026.
98. Leaf A, Kang JX, Xiao Y-F, Billman GE. Clinical prevention of sudden cardiac death by n-3 polyunsaturated fatty acids and mechanism of prevention of arrhythmias by n-3 fish oils. *Circulation.* 2003;107:2646-2652.
99. Mozaffarian D, Wu JHY. Omega-3 fatty acids and cardiovascular disease. *J Am Coll Cardiol.* 2011;58:2047-2067.
100. GISSI-Prevenzione, Investigators. Dietary supplementation with n-3 polyunsaturated fatty acids and vitamin E after myocardial infarction: results of the GISSI-Prevenzione trial. *The Lancet.* 1999;354:447-455.
101. Yokoyama M, Origasa H, Matsuzaki M, et al. Effects of eicosapentaenoic acid on major coronary events in hypercholesterolaemic patients (JELIS): a randomised open-label, blinded endpoint analysis. *The Lancet.* 2007;369:1090-1098.

102. Bhatt DL, Steg PG, Miller M, et al. Cardiovascular risk reduction with icosapent ethyl for hypertriglyceridemia. *N Engl J Med.* 2019;380:11-22.
103. The ASCEND Study Collaborative Group. Effects of n-3 fatty acid supplements in diabetes mellitus. *N Engl J Med.* 2018;379:1540-1550.
104. Nicholls SJ, Lincoff AM, Garcia M, et al. Effect of high-dose omega-3 fatty acids vs corn oil on major adverse cardiovascular events in patients at high cardiovascular risk: The STRENGTH randomized clinical trial. *JAMA.* 2020;324:2268-2280.

CAPÍTULO 2

PRINCIPAIS EVIDÊNCIAS SOBRE DIAGNÓSTICO E INTERVENÇÕES TERAPÊUTICAS DA SÍNDROME CORONARIANA AGUDA

Daniela Rodrigues Nogueira;
Gabriel Chehab de Carvalho Melo;
Ivy de Almeida Cavalcante e Silva;
Luiz Eduardo Pinheiro Moreira;
Magda de Souza Barbeiro Pedrosa;
Márcia de Paula Cardinali;
Priscylla Lima Viscone Peron;
Roberta Gomes Piazzi

RESUMO

A síndrome coronariana aguda (SCA) é definida por uma redução súbita no suprimento de sangue ao coração e incluem infarto agudo do miocárdio sem elevação do segmento ST (IAMSEST) e infarto agudo do miocárdio com elevação do segmento ST (IAMEST) e angina instável. A cada ano, calcula-se que mais de 7 milhões de pessoas são diagnosticadas com SCA em todo o mundo, com aproximadamente 5% dos pacientes com SCA vindo à óbito antes da alta hospitalar. A ruptura da placa aterosclerótica coronariana com formação de trombo é responsável por cerca de 70% dos infartos agudos do miocárdio fatais e mortes coronarianas súbitas, o que torna relevante compreender as evidências atuais sobre epidemiologia, fisiopatologia, apresentação clínica, diagnóstico, tratamento e prognóstico da SCA.

PALAVRAS-CHAVE: Síndrome coronariana aguda. Doenças cardiovasculares. Infarto do miocárdio. Angina instável. Placa aterosclerótica.

1. INTRODUÇÃO

A marca registrada de uma síndrome coronariana aguda (SCA) é a dor torácica isquêmica. Tanto na angina instável quanto no IAMSEST, a dor isquêmica geralmente tem início gradual e pode não atingir seu pico de intensidade por vários minutos. No infarto do miocárdio, essa dor começa caracteristicamente de forma abrupta, sendo constante e com mais de 30 minutos de duração¹. Em contraste, na angina instável, a dor frequentemente aumenta e diminui, durando de alguns minutos ao, no máximo, 20 minutos².

Os pacientes descrevem a dor por meio de termos como pressão, queimação, roedura, aperto, peso e, quando intensa, esmagamento. Essas descrições sugerem uma origem mais visceral do que superficial³.

O desconforto varia de leve a muito grave, dependendo da percepção do paciente e da massa miocárdica que está isquêmica ou necrótica. A dor causada pela isquemia é agravada pelo esforço e pode diminuir com o repouso. Dor torácica passageira, de natureza penetrante, posicional, pleurítica, reproduzida pela palpação ou que persiste por dias raramente é causada pela SCA. A dor, nesse caso, é mais comumente localizada no centro ou à esquerda do tórax, com irradiação para o ombro e braço esquerdo, pescoço e mandíbula³.

Menos comum, a dor é epigástrica leva o paciente – ou mesmo o médico – a confundi-la com indigestão. Raramente, a dor torácica isquêmica pode ser percebida no lado direito do tórax ou na região interescapular. A dor intensa que se irradia do tórax para as costas é mais sugestiva de dissecação aórtica do que de SCA. A dor que o paciente consegue localizar apontando com um dedo raramente é de origem isquêmica. Em vez disso, a dor isquêmica geralmente ocupa uma área substancialmente maior. O sinal de Levine – que presta uma homenagem ao Dr. Samuel A. Levine –, no qual o paciente coloca o punho cerrado sobre o tórax enquanto descreve a dor, é classicamente observado no infarto agudo do miocárdio (IAM). Pacientes com SCA, particularmente infarto agudo do miocárdio (IAMSEST e IAMEST), podem apresentar outros sintomas, incluindo dispneia, sudorese, náuseas, vômitos e palpitações que acompanham a dor. Os sintomas gastrointestinais são mais observados com isquemia da parede inferior e não da parede anterior⁴.

Outros sintomas incluem apreensão ou ansiedade, síncope, insuficiência cardíaca aguda, fraqueza generalizada e alterações agudas do estado mental. Os sintomas que não incluem dor torácica em pacientes com SCA ou que são clinicamente silenciosos são mais comuns em mulheres⁴⁻⁶, idosos⁷, pacientes com diabetes mellitus e o com histórico de insuficiência cardíaca. Quando estes sintomas, mais frequentemente dispneia, ocorrem sem dor no peito, podem ser referidos como “equivalentes de angina”. Episódios de isquemia silenciosa podem ser detectados pela monitorização ambulatorial do segmento ST⁴.

2. EPIDEMIOLOGIA

O IAMSEST é responsável por aproximadamente 30% das SCA e a SCA sem elevação do segmento ST é responsável por cerca de 70% das SCA⁸. Os fatores de risco associados à SCA incluem idade avançada, uso atual de tabaco, diabetes e níveis elevados de lipídios, sangue pressão arterial e índice de massa corporal. Regiões de alta renda, como os Estados Unidos e a Europa Ocidental, registram um declínio no infarto do miocárdio (IM) desde meados da década de 1980⁹. Um estudo de 25 anos (1984-2008)

realizado na Dinamarca, por sua vez, descobriu que o padrão a incidência de IM por 100 mil pessoas diminuiu 37% nas mulheres (de 209 para 131) e 48% nos homens (de 410 para 213)¹⁰. Possivelmente essa redução se deve, em parte, ao declínio da prevalência populacional do tabagismo. Por exemplo, em Pueblo, Colorado, a cessação do tabagismo foi associada a uma diminuição de 27% na incidência de IM de 257 para 187 casos por 100 mil pessoas/ano¹¹.

Os índices de SCA, por outro lado, aumentaram em pessoas mais jovens. Entre 1995 e 2014, por exemplo, a percentagem de internamentos por IAM de pacientes com idades entre os 35 e os 54 anos aumentou de 27% para 32% (21% para 31% entre as mulheres e 30% para 33% entre os homens)^{12,13}. Quando um paciente com 50 anos ou menos manifesta SCA sem apresentar fatores de risco convencionais, recomenda-se a realização de um exame toxicológico, pois o uso de cocaína ou maconha é fator relacionado à ocorrência de cerca de 10% das SCA¹⁴⁻¹⁶. O Determinants of Myocardial Infarction Onset Study descobriu que entre 124 pacientes com IM que fumaram maconha, 37 (29,8%) fumaram 24 horas após o início do IM e 9 (7,3%) 1 hora após o início dos sintomas. Pacientes com histórico dos SCA, portanto, devem ser aconselhados a não fumar maconha¹⁷.

A SCA é comum entre pessoas idosas. Cerca de 85% das mortes associadas à doença ocorrem em pessoas com 65 anos ou mais, sendo esses pacientes responsáveis por aproximadamente 60% das internações hospitalares por SCA, somente nos Estados Unidos, país em que a SCA é mais comum em populações. Em 2017, a taxa de mortalidade ajustada por idade por 100 mil habitantes/ano para doenças cardiovasculares foi de 251,4 em comunidades rurais, em comparação com 208,6 para grandes áreas metropolitanas dos Estados Unidos¹⁸. Estima-se que 80% das mortes cardiovasculares ocorrem agora em países de baixa e média renda, como Brasil, Rússia, Índia e China¹⁹.

3. FISIOPATOLOGIA

Cerca de 64% das SCA são decorrentes da ruptura de placa carregada de lipídios, que é estimulada por inflamação e seguida por trombose rica em plaquetas²⁰. Quando a trombose oclui completamente o vaso, ocorre IAMEST. Quando o trombo é não oclusivo, IAMSEST normalmente ocorre. É importante reconhecer que a oclusão completa do vaso nem sempre resulta em elevação do segmento ST. Especificamente, os vasos que irrigam a parede lateral do miocárdio ventricular esquerdo, como a artéria circunflexa esquerda ou um grande ramo diagonal originado da artéria descendente anterior esquerda, podem resultar em alterações menos características, como depressão do segmento ST²¹.

Mecanismos alternativos, como a erosão da placa – quando o trombo se forma na placa fibrointimal em vez do núcleo necrótico da placa – também pode ser responsável pela SCA e mais comum em mulheres do que em

homens. Em um estudo de autópsia de 291 pacientes que morreram de IAM devido a trombose coronária aguda, 74 (25%) apresentaram erosão da placa. A erosão da placa foi mais comum em mulheres do que em homens (37,4% vs. 18,5%)²². Nódulos calcários – definidos como protuberâncias calcificação nodular com trombo anexado na superfície do lúmen – é outra causa potencial de SCA. Esses pacientes podem ter piores resultados cardíacos após intervenção coronária percutânea (ICP), devido ao elevado risco de evento cardíaco associado à calcificação coronariana²³.

Uma análise retrospectiva de 657 pacientes com SCA relatou que pacientes com nódulos calcificados, comparados com aqueles sem nódulos calcificados, tiveram taxas mais altas de eventos cardiovasculares adversos maiores (57,0% vs. 8,8%), recorrência de SCA (37,0% vs. 3,4%) e revascularização da lesão-alvo (46,0% vs. 5,3%) durante um acompanhamento médio de 1.304 dias²³. Causas adicionais de SCA incluem espasmo coronariano, dissecação da artéria coronária e outras causas de IM com artérias coronárias não obstrutivas (MINOCA)²⁴⁻²⁷.

O MINOCA é um fenômeno descrito como IM agudo associado a aumento e queda da troponina na avaliação seriada com pelo menos 1 valor acima do limite superior de referência do percentil 99, combinado com evidência clínica de infarto, artérias coronárias não obstrutivas na angiografia e nenhuma etiologia alternativa para explicar o diagnóstico. Está presente em cerca de 5% a 6% dos pacientes com IM^{28,29}. As mulheres têm aproximadamente 5 vezes mais probabilidade do que os homens de ter MINOCA (14,9% vs. 3,5%), enquanto a população não branca tem quase 1,5 vezes mais probabilidade do que a população branca de ter MINOCA (14,9% vs. 10,0%). Essas formas menos comuns de IM geralmente requerem avaliação com ressonância magnética cardíaca contrastada ou imagem vascular coronariana para estabelecer o diagnóstico²⁹. Taquiarritmias, insuficiência cardíaca e miocardite podem causar aumentos nos níveis de troponina que não são devidos à SCA e, por isso, é importante interpretar os níveis de troponina para verificar se a apresentação clínica é consistente com sintomas isquêmicos e SCA³⁰.

4. DIFERENTES MECANISMOS ENVOLVIDOS NA RUPTURA DE PLACAS E SUAS INTERVENÇÕES TERAPÊUTICAS

4.1 RUPTURA DE PLACA COM INFLAMAÇÃO SISTÊMICA

Vários estudos sobre inflamação sistêmica na SCA a avaliaram com o uso do biomarcador PCR21. Estudos laboratoriais e observações em placas humanas indicam que mecanismos inflamatórios são reguladores chave da

fragilidade da capa fibrosa e do potencial trombogênico do núcleo lipídico. Os macrófagos possivelmente abrem caminho para a ruptura da capa fibrosa da placa. Quando ativadas, essas células elaboram enzimas – como metaloproteinases de matriz e catepsinas – que degradam os componentes da matriz extracelular arterial³¹.

Múltiplos mecanismos regulam as proteinases degradadoras da matriz, incluindo transcrição, tradução, ativação de precursores de zimogênio e equilíbrio com inibidores endógenos, como os inibidores teciduais de metaloproteinases de matriz ou as cistatinas. Assim, quantidades aumentadas de proteinases ativadas ou níveis reduzidos de seus inibidores correspondentes podem aumentar a degradação da matriz extracelular da placa³¹.

A imunidade adaptativa também parece alterada na instabilidade da placa coronariana³². Pacientes com SCA têm uma população aumentada de células T CD4+, particularmente pró-inflamatórias, caracterizadas pela baixa expressão na superfície celular de CD28, uma molécula coestimulatória envolvida na determinação do resultado do reconhecimento do antígeno pelas células T³³.

A SCA também perturba dois outros subconjuntos de células T circulantes: células T auxiliares tipo 17 e células reguladoras CD4+CD25+ – também conhecidas como células T reguladoras (Treg). No entanto, o papel da interleucina (IL)-17 na aterosclerose permanece controverso. Alguns estudos experimentais em camundongos apoiam uma função predominantemente pró-aterogênica da IL-17, mas as células T auxiliares do tipo 17 ativadas em placas promovem a formação de fibras colágenas espessas, o que pode aumentar a estabilidade da placa^{34,35}.

As Tregs normalmente ajudam a manter a homeostase das células envolvidas na imunidade adaptativa, incluindo células apresentadoras de antígenos e células T efectoras. Elas medeiam esses efeitos modulatórios pela supressão dependente do contato ou pela liberação de citocinas anti-inflamatórias, como IL-10 ou fator de crescimento transformador- β ³⁶. Pacientes com SCA apresentam número reduzido e função supressora de Tregs circulantes em comparação com pacientes com angina estável e saudáveis³⁷. Os mecanismos moleculares responsáveis pela desregulação das células T na SCA permanecem, em sua maioria, desconhecidos. Estudos mais recentes destacam a importância da força da estimulação do receptor de células T para o antígeno na diferenciação de subconjuntos de células T auxiliares. A atividade alterada observada na SCA de proteínas envolvidas na regulação do receptor de células T a montante para sinalização de antígeno, como CD31 e proteína tirosina fosfatase N22, pode modular as funções das células T^{38,39}.

4.1.1 Implicações terapêuticas

Vários tratamentos anti-inflamatórios podem ser benéficos nesse caso. A colchicina, um medicamento anti-inflamatório reconhecido, reduziu eventos cardiovasculares importantes em um estudo randomizado, não cego, de médio porte, em pacientes com doença cardíaca isquêmica estável⁴⁰, enquanto um estudo de fase III está testando os potenciais efeitos benéficos do metotrexato em baixas doses em pacientes após IM ou com doença arterial coronariana e diabetes mellitus ou elementos da síndrome metabólica⁴¹.

O direcionamento de citocinas pró-inflamatórias oferece outra abordagem. Devido aos efeitos potencialmente prejudiciais no perfil de risco cardiovascular ou à falta de evidências de benefício na aterosclerose experimental, os anticorpos monoclonais que neutralizam o fator de necrose tumoral- α , interferon- γ ou IL-17 podem não ser apropriados para o tratamento da aterosclerose. Em um pequeno estudo de fase II, com 182 pacientes, o antagonista do receptor de IL-1 anakinra reduziu a área sob a curva de PCR de alta sensibilidade nos 7 dias após a apresentação com SCA⁴².

Um grande estudo de fase III – realizado com mais de 10 mil pacientes – com desfechos clínicos que testaram um anticorpo monoclonal anti-IL-1 β totalmente humanizado – o canakinumabe – em pacientes com IM prévio e níveis de PCR >2 mg/L identificou uma redução significativa de 15% no desfecho primário de IM, acidente vascular cerebral (AVC) ou morte, assim como uma queda de 17% em um desfecho secundário que incluiu revascularização urgente. Os procedimentos de revascularização diminuíram 30% no grupo que recebeu 150 mg de canakinumabe por via subcutânea a cada 3 meses. Esse estudo comprova a contribuição causal da inflamação para eventos ateroscleróticos⁴³⁻⁴⁵.

A sinalização de ativação de células T oferece possíveis alvos. Um peptídeo sintético derivado de CD31 é capaz de suprimir a imunidade in vivo, restaurando uma via inibitória para um subconjunto de células T negativas para CD31⁴⁶. Além disso, o desenvolvimento de uma nova série de inibidores da proteína fosfatase tirosina fosfatase N22 pode oferecer uma melhor compreensão de seu papel na desregulação imunológica em pacientes com SCA⁴⁷. As estratégias terapêuticas que têm como alvo Treg incluem a administração de baixas doses de IL-2 e a infusão de Tregs autólogos que sofreram diferenciação e expansão in vitro⁴⁸. Várias estratégias de vacinação também podem limitar a aterogênese experimental e pode atuar aumentando a atividade de Treg⁴⁹.

4.2 RUPTURA DA PLACA SEM INFLAMAÇÃO SISTÊMICA

Quando a ruptura da placa ocorre na ausência de ativação inflamatória sistêmica, outros mecanismos podem contribuir para a patogênese, incluindo distúrbios emocionais extremos que vão desde eventos externos de curta duração a manifestações agudas de distúrbios emocionais de maior duração. O esforço físico intenso e o estresse mecânico

local ao nível da parede arterial – seja o aumento do estresse circunferencial ou a redução do estresse de cisalhamento – também podem predispor à ruptura da placa⁵⁰.

A inflamação subclínica no microambiente da estenose culpada é outro agravante nessa cadeia de eventos, levando à instabilidade coronariana, embora os desencadeadores e efetores da inflamação local possam diferir daqueles que atuam em pacientes com inflamação sistêmica⁵¹. Muitos estudos esclareceram os mecanismos moleculares que levam à instabilidade coronariana em indivíduos com inflamação sistêmica, como por exemplo, medida por elevações de PCR, mas pacientes sem inflamação sistêmica foram submetidos a investigação menos extensa⁵².

As causas precisas da instabilidade permanecem pouco compreendidas, estimulando a realização de futuras pesquisas. A possível relação entre estresse psicológico e ruptura de placa pode estar relacionada à ativação do sistema nervoso simpático e liberação de catecolaminas associada ao aumento da frequência cardíaca, pressão arterial e vasoconstrição coronariana, favorecendo a ruptura da placa e ativação plaquetária, hipercoagulabilidade e intensa constrição microvascular coronariana⁵². Além disso, a estimulação β 3-adrenérgica pode estimular a liberação da medula óssea de monócitos pró-inflamatórios capazes de abrigar ateromas experimentais e amplificar a inflamação local⁵³.

Embora o estresse físico ou emocional por si só possa não ser suficiente para causar trombose coronária, pode desencadear instabilidade em placas já predispostas provocar eventos.⁴⁶ Alterações locais no equilíbrio entre colesterol esterificado e colesterol livre podem promover a ruptura da placa⁵⁴. A formação de cristais de colesterol no núcleo lipídico também aumenta o risco de ruptura de placa e trombose, coativando o inflamassoma, um complexo multimérico intracelular que gera IL-1 β e IL-18⁵⁵. A tomografia de coerência óptica (OCT) colocalizou cristais de colesterol em artérias coronárias humanas com placas de capa fina⁵⁶.

O desenvolvimento de micro-OCT com resolução de 2 μ m pode oferecer novas informações sobre esse potencial mecanismo de instabilidade, avaliando sua ocorrência in vivo⁵⁷. Os cristais de colesterol também podem, teoricamente, resistir à ruptura da placa, aumentando a rigidez do pool lipídico, embora esse mecanismo provavelmente contribui pouco para a estabilidade da placa⁵⁸. O papel do mineral cálcio como fator causal na SCA permanece controverso. Grandes coleções de tecido calcificado não aumentam a instabilidade biomecânica das placas nem se associam a lesões que provocam SCA⁵⁹⁻⁶¹.

Pequenos focos de calcificação na íntima aterosclerótica, alguns causando calcificação manchada visível na tomografia computadorizada, também podem introduzir heterogeneidades biomecânicas capazes de favorecer desestabilização da placa⁶².

4.2.1 Implicações terapêuticas

Como é difícil limitar os gatilhos ambientais, físicos ou emocionais, as características alteradas da placa produzidas pelo tratamento intensivo de redução de lipídios podem proteger contra esta forma de desestabilização plaquetária⁶³. Em particular, estatinas e a ezetimiba pode interferir na formação de cristais de colesterol⁶⁴. A ciclodextrina pode solubilizar o colesterol, limitar a aterogênese experimental e, por isso, pode fornecer uma abordagem farmacológica para combater o acúmulo de cristais de colesterol nas placas⁶⁵. O aumento do efluxo de colesterol pode promover a estabilização da placa, mas estratégias para melhorar esse processo por manipulação de concentrações de lipoproteína de alta densidade ou pela administração de apolipoproteína A-1 não registrou benefício clínico⁶⁶.

Um grande estudo com anacetrapib verificou uma redução modesta de eventos. Porém, esse agente não apenas aumenta a lipoproteína de alta densidade, como também reduz a lipoproteína de baixa densidade, tornando difícil atribuir a redução do evento ao aumento da lipoproteína de alta densidade⁶⁷. A inibição da hidrolase do éster de colesterol, uma enzima que converte ésteres de colesterol em colesterol livre, também é capaz de prevenir a cristalização do colesterol, a inibição da acetil-CoA acetiltransferase-1, que em contraste promove a cristalização do colesterol, aumento do volume do ateroma e eventos cardiovasculares maiores⁶⁸.

4.3 EROSÃO DA PLACA

Evidências atuais sugerem que mecanismos de ruptura da placa distintos da ruptura da capa fibrosa da placa causada por macrófagos podem comumente causar SCA⁶⁹. O mecanismo de trombose da placa descrito como erosão superficial parece não envolver inflamação mediada por macrófagos, como no caso de fratura da capa fibrosa. A erosão superficial complica lesões com epidemiologia e morfologia distintas e envolve mecanismos fisiopatológicos que diferem da ruptura da capa fibrosa. Nesse caso, a ativação de neutrófilos parece desempenhar um papel fundamental na trombose devido à erosão da placa.⁴ Os pacientes que apresentaram SCA associada à erosão da placa definida pela OCT apresentaram níveis mais elevados de mieloperoxidase sistêmica em comparação a pacientes com ruptura da placa. Em amostras de artérias coronárias post-mortem, os trombos luminiais sobrepostos às placas erodidas contêm muito mais células positivas para mieloperoxidase do que os trombos associados às placas rompidas⁷⁰.

Estudos de autópsia sugerem que a erosão fatal da placa está mais associada à hipertrigliceridemia, diabetes mellitus, sexo feminino e idade avançada⁷¹. A morfologia das lesões que produzem trombose causada pela erosão superficial difere das características relacionadas à ruptura da capa fibrosa. Lesões erodidas superficialmente contêm poucos macrófagos ou linfócitos T, células inflamatórias consideradas patogênicas na ruptura da

placa. Em vez de colágeno esgotado, as lesões associadas à erosão superficial concentram muitos proteoglicanos e glicosaminoglicanos e em vez de uma escassez de SMCs, as lesões erodidas podem conter abundantes SMCs arteriais. Placas complicadas por fratura da capa fibrosa normalmente abrigam grandes núcleos necróticos e ricos em lipídios. Em contraste, as lesões mais fibrosas associadas à erosão superficial geralmente não possuem núcleos lipídicos centrais proeminentes⁷².

A perda de células endoteliais da íntima define lesões que provocam trombose pelo mecanismo denominado erosão superficial. Estudos avaliaram o envolvimento do receptor imune inato Toll-like receptor 2 na promoção da suscetibilidade das células endoteliais a estímulos apoptóticos. O ácido hialurônico, um constituinte proeminente da matriz extracelular de lesões erodidas, poderia servir como um ligante endógeno do receptor Toll-like 2, promovendo a apoptose de células endoteliais⁷³. Experimentos que avaliaram o ganho e a perda da função do receptor Toll-like 2 em camundongos apoiam essas observações⁷⁴.

Nesse caso, o hialuronano e seu receptor, CD44, colocalizam-se ao longo da interface placa/trombo na placa erodida, mas não na placa rompida ou estável⁷⁵. Acúmulo de hialuronano e expressão de CD44 ao longo da interface placa/trombo das placas erodidas pode promover a desendotelização, resultando na adesão plaquetária dependente de CD44 e subsequente formação de trombos, mediada em parte por uma ação direta do hialuronano na polimerização da fibrina⁷⁶.

4.3.1 Implicações terapêuticas

Como as estatinas alteram o perfil lipídico, principalmente pela redução da lipoproteína de baixa densidade em vez dos triglicerídeos, as terapias com lipoproteínas ricas em triglicerídeos podem abordar o risco residual de eventos resultantes da erosão de forma mais eficaz do que as lipoproteínas de baixa densidade mais intensas.⁷³ Além disso, terapias que desestabilizam as armadilhas extracelulares de neutrófilos, como a administração de desoxirribonuclease, podem limitar a propagação de trombos resultantes da erosão superficial⁷⁷.

Receptores – como o CD44 expresso por neutrófilos – podem se ligar ao hialuronano e ao glicosaminoglicano enriquecidos em placas complicadas pela erosão e fornecer um potencial alvo terapêutico⁷⁸. Jia et al⁷⁹ avaliaram pacientes com SCA com erosão definida pela OCT e tratados com anticoagulante/antiplaquetário em vez de revascularização mecânica. Cerca de 80% dos pacientes apresentaram redução >50% do volume do trombo após 1 mês, enquanto mais de um terço dos pacientes não apresentavam trombo detectável após 1 mês. Esses resultados sugerem que o tratamento farmacológico, em vez do tratamento intervencionista, pode controlar eficazmente a SCA causada por erosão superficial⁸⁰.

4.4 PLACAS SEM TROMBO

Em pacientes com SCA sem trombo em placa, uma alteração funcional da circulação coronariana provavelmente causa isquemia aguda envolvendo grandes artérias coronárias epicárdicas ou a microcirculação coronariana. O vasoespasma coronário epicárdico pode ocorrer em pacientes nos quais a angiografia coronária não demonstra uma placa aterosclerótica obstrutiva⁸¹. No estudo Coronary Artery Spasm in Patients with Acute Coronary Syndrome (CASPAR)²⁴, a angiografia coronária não conseguiu mostrar lesões culpadas em aproximadamente 30% dos pacientes com suspeita de SCA. A administração intracoronária de acetilcolina provocou espasmo coronariano em quase 50% desses pacientes.

O espasmo da artéria coronária também pode causar instabilidade coronariana em pacientes com aterosclerose obstrutiva. Dados do estudo de Bertrand et al⁸² descobriu que a ergonovina induziu espasmo em 20% dos pacientes com infarto do miocárdio recente e em 40% dos pacientes com angina instável. Em um estudo posterior, foi constatado que a acetilcolina induziu espasmo em 20% dos pacientes brancos e em 60% dos pacientes com enfarte do miocárdio nos últimos 14 dias⁸³. Os japoneses têm uma prevalência mais elevada de espasmo coronário do que os brancos, por razões desconhecidas. O espasmo microvascular também pode causar isquemia miocárdica. Esse mecanismo é observado em pacientes com cardiomiopatia de Takotsubo, ocorrendo na ausência de aterosclerose obstrutiva, embora cerca de 15% desses pacientes apresentem aterosclerose obstrutiva concomitante⁸⁴.

O espasmo microvascular também pode contribuir para a isquemia diante de coronárias epicárdicas de aparência angiograficamente normal. A isquemia microvascular se manifesta como angina de peito, mas também pode causar SCA sem elevação do segmento ST, conforme definido por alterações eletrocardiográficas e evidências de biomarcadores de lesão de miócitos⁸⁵. O espasmo coronariano também pode contribuir para a instabilidade da placa, causando dano endotelial, enquanto o espasmo macrovascular ou microvascular pode resultar de vasodilatação prejudicada ou de estímulos vasoconstritores agindo em SMCs vasculares hiperreativas^{86,87}.

Shimokawa et al⁸⁸ encontraram hiperreatividade de SMC em um segmento coronário em porcos, após exposição de um segmento coronário a um estímulo inflamatório (IL-1 β). Dados experimentais e clínicos subsequentes sugeriram que um aumento na atividade da Rhokinase era um mecanismo importante de hiperreatividade do SMC^{89,90}. A fibrose perivascular na microvasculatura coronária pode contribuir para a isquemia miocárdica⁹¹.

4.4.1 Implicações terapêuticas

Diversas substâncias vasoconstritoras consideradas desencadeadoras de espasmo coronário epicárdico podem causar isquemia no mesmo paciente sob diferentes condições⁹². Consequentemente, as próprias substâncias vasoativas podem não responder ao direcionamento terapêutico. O tratamento atual do espasmo epicárdico utiliza vasodilatadores inespecíficos, como nitratos de ação prolongada e bloqueadores dos canais de cálcio⁹³. Os nitratos e os antagonistas dos canais de cálcio podem aliviar a isquemia causada pelo vasoespasmo. Porém, é necessário identificar as alterações moleculares responsáveis pela hiperreatividade das SMC, pois muitos pacientes não respondem satisfatoriamente às doses padrão de vasodilatadores⁹⁴.

A compreensão dos mecanismos pós-receptores responsáveis pela hiperreatividade das SMC e pelo espasmo coronariano epicárdico pode permitir o desenvolvimento de novas opções terapêuticas para os pacientes que apresentam má resposta clínica à terapia vasodilatadora inespecífica. Fasudil, um inibidor da Rho quinase, reduz a taxa de episódios de espasmo coronário em pacientes com angina vasospástica⁹⁵. Da mesma forma, são necessários mais esforços para descobrir quais são os mecanismos moleculares responsáveis pela disfunção microvascular coronária na cardiomiopatia de Takotsubo e na isquemia com artérias coronárias normais. A observação de que a cardiomiopatia de Takotsubo pode ter resultados piores do que anteriormente considerados e os desafios de tratar pacientes com isquemia episódica causada por disfunção microvascular tornam essa busca relevante⁸⁴.

5. MÉTODOS DE DIAGNÓSTICO

5.1 EXAME FÍSICO

O exame físico de pacientes com SCA pode variar de completamente normal a grave, dependendo do grau e localização da isquemia, assim como de fatores individuais do paciente. Os sinais mais graves frequentemente acompanham o IAM – incluindo IAMSEST – em vez de angina instável. Neste último caso, os sinais de isquemia aguda podem ser transitórios e resolver rapidamente após o desaparecimento da isquemia. Pacientes com SCA frequentemente parecem ansiosos e muitos ficam inquietos na tentativa de encontrar uma posição confortável. Também podem massagear o peito. A diaforese, ocasionalmente profunda, é comumente observada, particularmente no infarto inferior. A palidez da pele pode ser evidente e a frequência cardíaca pode ser variável, dependendo do grau de ansiedade, do estado hemodinâmico, da localização da isquemia e do ritmo cardíaco subjacente. Geralmente, a frequência cardíaca está elevada e batimentos ventriculares prematuros estão presentes. A isquemia inferior, por sua vez, normalmente é acompanhada de bradicardia¹.

Pacientes com angina instável são frequentemente normotensos. Quando a dor e/ou ansiedade são intensas, a pressão arterial pode estar elevada como consequência da descarga adrenérgica. Na isquemia inferior, a hipotensão é comum devido ao excesso de descarga parassimpática. A administração de nitratos pode reduzir ou abolir a dor isquêmica, mas pode intensificar a hipotensão, particularmente no subconjunto de pacientes com isquemia ou infarto do ventrículo direito. A temperatura corporal geralmente é normal².

Em pacientes com IM, a febre se apresenta como uma resposta inespecífica à necrose miocárdica. Nesse caso, ela é geralmente baixa, começando dentro de 4 a 8 horas após o infarto e remittindo dentro de 4 a 5 dias. Na angina instável, a frequência respiratória é normal quando o paciente está sem dor. Uma frequência respiratória elevada pode ser observada no IAM, seja por dor e ansiedade ou por disfunção ventricular esquerda. A pressão venosa jugular é normal ou ligeiramente elevada na maioria dos pacientes com SCA. Os pulmões geralmente estão limpos em pacientes com angina instável. Estertores úmidos ou sibilos podem ser ouvidos na presença de IAM complicado por disfunção ventricular esquerda aguda^{3,4}.

5.2 EXAME CARDÍACO

Apesar dos sintomas graves e da isquemia extensa, o exame cardíaco costuma ser normal em pacientes com SCA. As anormalidades são mais comuns em pacientes com IAM do que naqueles com angina instável, mas podem ocorrer transitoriamente em todo o espectro da SCA. A palpação do precórdio pode revelar uma pulsação sistólica anormal à esquerda do esterno, refletindo um segmento discinético do ventrículo esquerdo. Um impulso pré-sistólico palpável no ápice ocorre transitoriamente durante a isquemia ativa em pacientes com angina instável, mas pode estar presente por vários dias em pacientes com IM^{1,2}.

Uma primeira bulha cardíaca suave pode refletir disfunção ventricular esquerda aguda ou pode ser ouvida na presença de bloqueio atrioventricular de primeiro grau. A quarta bulha cardíaca, frequentemente audível em pacientes com SCA, é melhor ouvida entre a borda esternal esquerda e o ápice e reflete a redução na complacência ventricular esquerda associada à isquemia. Uma terceira bulha cardíaca é causada pela rápida desaceleração do fluxo sanguíneo transmitral durante o enchimento diastólico inicial do ventrículo esquerdo e sugere disfunção sistólica do ventrículo esquerdo³.

Sopros sistólicos são comuns em pacientes com SCA. O sopro holossistólico apical geralmente resulta de regurgitação mitral, que pode ser causada por disfunção isquêmica e deslocamento do aparelho valvar mitral. Este sopro pode ocorrer transitoriamente durante episódios de isquemia. O sopro sistólico de regurgitação tricúspide causado por isquemia ou infarto do ventrículo direito é ouvido ao longo da borda esternal esquerda e é acentuado pela inspiração. O eletrocardiograma e os marcadores bioquímicos de

necrose miocárdica são úteis tanto no diagnóstico quanto na estratificação de risco e, juntamente com os achados clínicos, auxiliam na seleção da terapia⁴.

5.3 OUTROS MÉTODOS DE DIAGNÓSTICO

Ocasionalmente, o diagnóstico da SCA permanece incerto, apesar da avaliação da história, do exame físico, do eletrocardiograma (ECG) e dos marcadores cardíacos. Nessas circunstâncias incomuns, outras modalidades diagnósticas podem ser utilizadas. No contexto da SCA, a região do miocárdio que está isquêmica de torna disfuncional. Se a região disfuncional for grande o suficiente, uma anormalidade no movimento da parede poderá ser detectada por ecocardiografia bidimensional ou ressonância magnética (RM). A perfusão miocárdica pode ser avaliada por meio de técnicas de imagem cardíaca nuclear, ressonância magnética e tomografia por emissão de pósitrons (PET). A ausência de anormalidade de perfusão torna improvável o diagnóstico de isquemia aguda. Em pacientes em que a terapia de reperfusão está sendo considerada, mas o diagnóstico permanece incerto, a angiografia coronária de emergência pode identificar uma artéria coronária ocluída ou gravemente estenótica e permitir intervenção coronária percutânea imediata¹⁻⁴.

6. MUDANÇAS DE ESTILO DE VIDA

A aterosclerose é agora considerada uma doença amplamente evitável, à medida que mudanças dinâmicas são cada vez mais observadas em sua epidemiologia, manifestações clínicas e prognóstico entre indivíduos e sociedades. A prevalência das doenças cardiovasculares se tornou epidêmica no último século, atingindo o pico entre 1964 e 1965, e depois diminuindo continuamente até 50% até agora, apesar de um aumento de cinco vezes na proporção da população com mais de 65 anos⁹⁶.

O modelo estatístico IMPACT aplicado aos dados epidemiológicos obtidos entre 1980 e 2000 poderia atribuir 47% desta redução às modalidades de tratamento, incluindo terapias preventivas secundárias após IM ou revascularização (11%); tratamentos iniciais para IAM ou angina instável (10%); tratamentos para insuficiência cardíaca (9%); revascularização para angina crônica (5%); e outras terapias (12%). Outros 44% poderiam ser atribuídos a alterações nos fatores de risco, incluindo reduções no colesterol total (24%), pressão arterial sistólica (20%), prevalência de tabagismo (12%) e inatividade física (5%)⁹⁶.

O ganho observado nessas décadas foi parcialmente compensado, no entanto, por um aumento no índice de massa corporal (IMC) e na prevalência de diabetes, que foram responsáveis por um aumento na taxa de mortalidade de 8% e 10%, respectivamente. Esses novos fatores de risco estão ligados aos componentes da chamada síndrome metabólica e continuam a se expandir à medida que a prevalência da obesidade e suas

comorbidades, incluindo hipertensão, dislipidemia e diabetes, continuam a aumentar em adultos e crianças de países industrializados e em desenvolvimento, especialmente em ambientes urbanos³⁰.

A prevenção primária é uma questão relevante tanto para a sociedade como para os indivíduos, se tratando, acima de tudo, de mudanças no estilo de vida. A importância de reforçar os benefícios, principalmente, da adoção de hábitos alimentares saudáveis e da prática de exercícios físicos regulares é reforçada pela elevada prevalência das doenças cardiovasculares, que ainda ocupa o primeiro lugar como causa de mortalidade. Uma abordagem otimista, portanto, é o melhor estímulo para que os pacientes promovam essas mudanças. Relevante também que o paciente compreenda que as intervenções no estilo de vida também afetam favoravelmente a prevalência do câncer, a segunda causa de morte mais frequente depois das doenças cardiovasculares. Atualmente, está bem documentado que o cancro e a aterosclerose compartilham fatores de risco muito semelhantes³⁰.

7. PREVENÇÃO PRIMÁRIA E SECUNDÁRIA

Os princípios orientadores da prevenção e tratamento da doença arterial coronariana (DAC) são: primeiramente, rastrear a doença; depois, avaliar o grau individual de risco; e por último, adotar um tratamento adaptado ao risco. O risco é melhor calculado com a avaliação da presença de fatores de risco novos e convencionais, auxiliados por marcadores substitutos apropriados. Duas pistas importantes estão disponíveis no primeiro contato com o paciente. Uma delas é identificar qualquer evidência de aterosclerose em região vascular no histórico médico ou no exame clínico, como, por exemplo, presença de sopro carotídeo ou pulso alterado em membros inferiores. A outra é checar a presença de uma doença sintomática, que por si só acarreta um prognóstico pior do que a doença assintomática⁴.

7.1 PONTUAÇÕES DE RISCO

Com base em meio século de pesquisas epidemiológicas, a pontuação de Framingham serviu de referência nas diversas recomendações das diretrizes e tem sido fundamental para validar o valor de diversas intervenções. Este registro foi iniciado em 1948, quando recrutou 5.209 homens e mulheres com idades entre 30 e 62 anos livres de doenças cardiovasculares na cidade de Framingham, em Massachusetts, nos Estados Unidos. Posteriormente, foram acrescentadas cinco coortes, sendo a primeira a coorte de descendentes em 1971⁹⁷.

Os pontos fortes da pontuação foram bem delineados, assim como os seus pontos fracos, que estão principalmente relacionados com a

população regional relativamente homogênea que foi inscrita e a sub-representação de subgrupos importantes, como não brancos, diabéticos e pacientes com insuficiência renal⁹⁷. Outros sistemas foram desenvolvidos seguindo o modelo de Framingham para prever doenças cardiovasculares e doenças coronárias. Os principais sistemas eram o gráfico de previsão de risco de doenças cardiovasculares da Joint British Societies⁹⁸; a calculadora Cardio Risk Manager (CRM)⁹⁹; o escore de risco PROCAM¹⁰⁰ – que utiliza os níveis de triglicerídeos, a presença de diabetes e o histórico familiar de IM prematuro, além dos critérios de Framingham; o mecanismo de risco UKPDS¹⁰¹ – que avalia mais especificamente pacientes diabéticos; o HeartScore¹⁰², da European Society of Cardiology; e o QRISK¹⁰³.

O desenvolvimento do HeartScore inclui 12 estudos de coorte europeus, 250 mil pacientes, 3 milhões de pessoas/ano de observação e 7.000 eventos cardiovasculares fatais registrados. Seu objetivo foi definir, a partir de dados de estilo de vida e fatores de risco, os alvos terapêuticos para prevenção de doenças cardiovasculares com foco principalmente na predição de mortalidade¹⁰². Maior estudo de previsão de risco, o QRISK foi gerado pela extração retrospectiva de dados sobre fatores de risco tradicionais e indicadores de privação social, histórico familiar, tratamento anti-hipertensivo e eventos cardiovasculares subsequentes em quase 2 milhões de pessoas do banco de dados de cuidados primários QRESEARCH, cobrindo cerca de 7% da população do Reino Unido¹⁰³.

7.2 MARCADORES COMO AUXILIARES DIAGNÓSTICO

Tornou-se popular validar novos marcadores potencialmente úteis na prevenção primária, determinando como podem melhorar a estratificação de risco com base na pontuação de Framingham. O escore de cálcio arterial coronariano foi considerado útil para prever risco em indivíduos com escore de Framingham associado a uma taxa de eventos em 10 anos superior a 10%, mas não naqueles com risco inferior a 10%¹⁰⁴.

O escore de cálcio, no entanto, não deve influenciar o manejo dos pacientes que chegam ao pronto atendimento com dor torácica. Em um subconjunto de 175 pacientes que participaram do estudo Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA) que foram submetidos à angiografia coronária, principalmente por causa de dor no peito, 7 pacientes (4%) tiveram obstrução coronariana significativa, apesar de terem pontuação 0 de cálcio na artéria coronária (CAC) no início do estudo. O escore CAC pode não detectar placas moles, que desempenham um papel importante na SCA. Seu baixo valor preditivo negativo não fornece segurança suficiente e exige o uso de outros métodos diagnósticos para detecção de isquemia em pacientes sintomáticos¹⁰⁵.

A utilidade do escore também foi documentada em vários grupos étnicos. Foi verificado com o escore de Reynolds que a adição de soro níveis de PCR e a presença ou ausência de histórico familiar de doença

cardiovascular antes dos 60 anos poderiam melhorar o valor prognóstico do escore de Framingham em homens e mulheres saudáveis em uma categoria de risco baixo a moderado. Dados do estudo de Lau et al¹⁰⁶ identificou que a medida da dilatação mediada pelo fluxo da artéria braquial e a presença de placa carotídea, mas não a relação íntima-média carótida máxima, aumentaram significativamente a precisão do escore para prever eventos coronarianos em indivíduos com um escore de Framingham baixo a intermediário.

A tomografia computadorizada coronária multislice, por sua vez, permite analisar mais detalhadamente a anatomia e função do coração, incluindo as artérias coronárias. Em um estudo com 295 pacientes – sendo 61% homens, com idade média de 54 anos – sem doença arterial coronariana conhecida, estenoses maiores ou iguais a 50% em uma ou mais artérias coronárias epicárdicas foram encontradas em 16%, enquanto 34% e 88% foram classificados com escore de Framingham baixo, intermediário e alto, respectivamente. Placas calcificadas ou não calcificadas proximais na artéria descendente anterior esquerda principal ou proximal esquerda foram encontradas em 44%, 75% e 63% dos pacientes, respectivamente, mostrando que uma proporção significativa de indivíduos com escore de risco de Framingham baixo a intermediário ainda pode ter doença arterial coronariana obstrutiva¹⁰⁷.

Melhorias no valor discriminatório do escore de Framingham por diversas abordagens já foram desenvolvidas, especialmente na categoria de risco intermediário. Os testes que demonstraram aprimorar a capacidade diagnóstica do escore de Framingham incluem teste de esforço; marcadores sanguíneos de homeostasia, como fibrinogênio, dímero D, atividade do inibidor do ativador do plasminogênio-1, fator VIIc; de inflamação, como, por exemplo, IL-6, PCR; disfunção endotelial (P-selectina, fator de von Willebrand); e marcadores de função metabólica e renal, incluindo albuminúria^{108,109}.

REFERÊNCIAS

1. Morris DC. Chest pain in patients with myocardial infarction. *Chest Pain*. Armonk: NY. 2001:275-285.
2. Hurst JW. Chest pain in patients with angina pectoris. *Chest Pain*. Armonk: NY. 2001:249-274.
3. Swap CJ, Nagurney JT. Value and limitations of chest pain history in the evaluation of patients with suspected acute coronary syndromes. *JAMA*. 2005;294:2623-2629.
4. Patel H, Rosengren A, Ekman I. Symptoms in acute coronary syndromes: Does sex make a difference? *Am Heart J*. 2004;148:27-33.
5. Hochman JS, McCabe CH, Stone PH, et al. Outcome and profile of women and men presenting with acute coronary syndromes: A report from TIMI IIIB.

- TIMI Investigators. Thrombolysis in Myocardial Infarction. *J Am Coll Cardiol.* 1997;30:141-148.
6. Hochman JS, Tamis JE, Thompson TD, et al. Sex, clinical presentation, and outcome in patients with acute coronary syndromes. Global Use of Strategies to Open Occluded Coronary Arteries in Acute Coronary Syndromes IIb Investigators. *N Engl J Med.* 1999;341:226-232.
 7. Sheifer SE, Gersh BJ, Yanez ND III, et al. Prevalence, predisposing factors, and prognosis of clinically unrecognized myocardial infarction in the elderly. *J Am Coll Cardiol.* 2000;35:119-120.
 8. Tan NS, Goodman SG, Yan RT, et al. Comparative prognostic value of T-wave inversion and ST-segment depression on the admission electrocardiogram in non-ST-segment elevation acute coronary syndromes. *Am Heart J.* 2013;166(2):290-297.
 9. Lloyd-Jones DM, Hong Y, Labarthe D, et al; American Heart Association Strategic Planning Task Force and Statistics Committee. Defining and setting national goals for cardiovascular health promotion and disease reduction: the American Heart Association's strategic Impact Goal through 2020 and beyond. *Circulation.* 2010;121(4):586-613.
 10. Schmidt M, Jacobsen JB, Lash TL, Botker HE, Sorensen HT. 25 Year trends in first time hospitalization for acute myocardial infarction, subsequent short and long term mortality, and the prognostic impact of sex and comorbidity: a Danish nationwide cohort study. *BMJ.* 2012;344:e356.
 11. Meyers DG, Neuberger JS, He J. Cardiovascular effect of bans on smoking in public places: a systematic review and meta-analysis. *J Am Coll Cardiol.* 2009;54(14):1249-1255.
 12. Arora S, Stouffer GA, Kucharska-Newton AM, et al. Twenty year trends and sex differences in young adults hospitalized with acute myocardial infarction. *Circulation.* 2019;139(8):1047-1056.
 13. Bhatt DL. Percutaneous coronary intervention in 2018. *JAMA.* 2018;319(20):2127-2128.
 14. Biery DW, Berman AN, Singh A, et al. Association of smoking cessation and survival among young adults with myocardial infarction in the partners YOUNG-MI registry. *JAMA Netw Open.* 2020;3(7):e209649.
 15. DeFilippis EM, Bajaj NS, Singh A, et al. Marijuana use in patients with cardiovascular disease: JACC review topic of the week. *J Am Coll Cardiol.* 2020;75(3):320-332.
 16. DeFilippis EM, Singh A, Divakaran S, et al. Cocaine and marijuana use among young adults with myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol.* 2018;71(22):2540-2551.

17. Mittleman MA, Lewis RA, Maclure M, Sherwood JB, Muller JE. Triggering myocardial infarction by marijuana. *Circulation*. 2001;103(23):2805-2809.
18. Cross SH, MehraMR, Bhatt DL, et al. Rural-urban differences in cardiovascular mortality in the us, 1999-2017. *JAMA*. 2020;323(18):1852-1854.
19. Chandrashekhara Y, Alexander T, Mulasari A, et al. Resource and infrastructure-appropriate management of st-segment elevation myocardial infarction in low- and middle-income countries. *Circulation*. 2020;141(24):2004-2025.
20. Higuma T, Soeda T, Abe N, et al. A combined optical coherence tomography and intravascular ultrasound study on plaque rupture, plaque erosion, and calcified nodule in patients with ST-segment elevation myocardial infarction: incidence, morphologic characteristics, and outcomes after percutaneous coronary intervention. *JACC Cardiovasc Interv*. 2015;8(9):1166-1176.
21. Khan AR, Golwala H, Tripathi A, et al. Impact of total occlusion of culprit artery in acute non-ST elevation myocardial infarction: a systematic review and meta-analysis. *Eur Heart J*. 2017;38(41):3082-3089.
22. Arbustini E, Dal Bello B, Morbini P, et al. Plaque erosion is a major substrate for coronary thrombosis in acute myocardial infarction. *Heart*. 1999;82(3):269-272.
23. Sugane H, Kataoka Y, Otsuka F, et al. Cardiac outcomes in patients with acute coronary syndrome attributable to calcified nodule. *Atherosclerosis*. 2021;318:70-75.
24. Ong P, Athanasiadis A, Hill S, Vogelsberg H, Voehringer M, Sechtem U. Coronary artery spasm as a frequent cause of acute coronary syndrome: the CASPAR (Coronary Artery Spasm in Patients with Acute Coronary Syndrome) study. *J Am Coll Cardiol*. 2008;52(7):523-527.
25. Nakayama N, Kaikita K, Fukunaga T, et al. Clinical features and prognosis of patients with coronary spasm-induced non-ST-segment elevation acute coronary syndrome. *J Am Heart Assoc*. 2014;3(3):e000795.
26. Saw J, Starovoytov A, Humphries K, et al. Canadian spontaneous coronary artery dissection cohort study: in-hospital and 30-day outcomes. *Eur Heart J*. 2019;40(15):1188-1197.
27. Raphael CE, Heit JA, Reeder GS, et al. Coronary embolus: an underappreciated cause of acute coronary syndromes. *JACC Cardiovasc Interv*. 2018; 11(2):172-180.
28. Safdar B, Spatz ES, Dreyer RP, et al. Presentation, clinical profile, and prognosis of young patients with myocardial infarction with nonobstructive

coronary arteries (MINOCA): results from the VIRGO study. *J Am Heart Assoc.* 2018;7 (13):e009174.

29. Tamis-Holland JE, Jneid H, Reynolds HR, et al; American Heart Association Interventional Cardiovascular Care Committee of the Council on Clinical Cardiology; Council on Cardiovascular and Stroke Nursing; Council on Epidemiology and Prevention; and Council on Quality of Care and Outcomes Research. Contemporary diagnosis and management of patients with myocardial infarction in the absence of obstructive coronary artery disease: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation.* 2019;139(18):e891- e908.

30. Collet JP, Thiele H, Barbato E, et al; ESC Scientific Document Group. 2020 ESC guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. *Eur Heart J.* 2021;42(14):1289-1367.

31. Schönbeck U, Mach F, Sukhova GK, Murphy C, Bonnefoy JY, Fabunmi RP, Libby P. Regulation of matrix metalloproteinase expression in human vascular smooth muscle cells by T lymphocytes: a role for CD40 signaling in plaque rupture? *Circ Res.* 1997;81:448-454.

32. Liuzzo G, Kopecky SL, Frye RL, O'Fallon WM, Maseri A, Goronzy JJ, Weyand CM. Perturbation of the T-cell repertoire in patients with unstable angina. *Circulation.* 1999;100:2135-2139.

33. Liuzzo G, Goronzy JJ, Yang H, Kopecky SL, Holmes DR, Frye RL, Weyand CM. Monoclonal T-cell proliferation and plaque instability in acute coronary syndromes. *Circulation.* 2000;101:2883-2888.

34. Chen S, Crother TR, Arditi M. Emerging role of IL-17 in atherosclerosis. *J Innate Immun.* 2010;2:325-333.

35. Gisterå A, Robertson AK, Andersson J, Ketelhuth DF, Ovchinnikova O, Nilsson SK, Lundberg AM, Li MO, Flavell RA, Hansson GK. Transforming growth factor- β signaling in T cells promotes stabilization of atherosclerotic plaques through an interleukin-17-dependent pathway. *Sci Transl Med.* 2013;5:196ra100.

36. Brusko TM, Putnam AL, Bluestone JA. Human regulatory T cells: role in autoimmune disease and therapeutic opportunities. *Immunol Rev.* 2008;223:371-390.

37. Liuzzo G, Montone RA, Gabriele M, Pedicino D, Giglio AF, Trotta F, Galiffa VA, Previtiero M, Severino A, Biasucci LM, Crea F. Identification of unique adaptive immune system signature in acute coronary syndromes. *Int J Cardiol.* 2013;168:564-567.

38. Flego D, Severino A, Trotta F, Previtiero M, Ucci S, Zara C, Pedicino D, Massaro G, Biasucci LM, Liuzzo G, Crea F. Altered CD31 expression and activity in helper T cells of acute coronary syndrome patients. *Basic Res Cardiol.* 2014;109:448.
39. Flego D, Severino A, Trotta F, Previtiero M, Ucci S, Zara C, Massaro G, Pedicino D, Biasucci LM, Liuzzo G, Crea F. Increased PTPN22 expression and defective CREB activation impair regulatory T-cell differentiation in non-ST-segment elevation acute coronary syndromes. *J Am Coll Cardiol.* 2015;65:1175-1186.
40. Nidorf SM, Eikelboom JW, Budgeon CA, Thompson PL. Low-dose colchicine for secondary prevention of cardiovascular disease. *J Am Coll Cardiol.* 2013;61:404-410.
41. Everett BM, Pradhan AD, Solomon DH, Paynter N, Macfadyen J, Zaharris E, Gupta M, Clearfield M, Libby P, Hasan AA, Glynn RJ, Ridker PM. Rationale and design of the Cardiovascular Inflammation Reduction Trial: a test of the inflammatory hypothesis of atherothrombosis. *Am Heart J.* 2013;166:199-207.e15.
42. Morton AC, Rothman AM, Greenwood JP, Gunn J, Chase A, Clarke B, Hall AS, Fox K, Foley C, Banya W, Wang D, Flather MD, Crossman DC. The effect of interleukin-1 receptor antagonist therapy on markers of inflammation in non-ST elevation acute coronary syndromes: the MRC-ILA Heart Study. *Eur Heart J.* 2015;36:377-384.
43. Ridker PM, Thuren T, Zalewski A, Libby P. Interleukin-1 β inhibition and the prevention of recurrent cardiovascular events: rationale and design of the Canakinumab Anti-inflammatory Thrombosis Outcomes Study (CANTOS). *Am Heart J.* 2011;162:597-605.
44. Ridker PM, Everett BM, Thuren T, MacFadyen JG, Chang WH, Ballantyne C, et al and Group CT. Anti-inflammatory Therapy with Canakinumab for Atherosclerotic Disease. *N Engl J Med.* 2017.
45. Ridker PM, MacFadyen JG, Thuren T, Everett BM, Libby P, Glynn RJ, et al. Effect of interleukin-1 β inhibition with canakinumab on incident lung cancer in patients with atherosclerosis: exploratory results from a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *The Lancet.*
46. Fornasa G, Clement M, Groyer E, Gaston AT, Khallou-Laschet J, Morvan M, Guedj K, Kaveri SV, Tedgui A, Michel JB, Nicoletti A, Caligiuri G. A CD31-derived peptide prevents angiotensin II-induced atherosclerosis progression and aneurysm formation. *Cardiovasc Res.* 2012;94:30-37.
47. Stanford SM, Krishnamurthy D, Falk MD, Messina R, Debnath B, Li S, Liu T, Kazemi R, Dahl R, He Y, Yu X, Chan AC, Zhang ZY, Barrios AM, Woods

- VL Jr, Neamati N, Bottini N. Discovery of a novel series of inhibitors of lymphoid tyrosine phosphatase with activity in human T cells. *J Med Chem.* 2011;54:1640-1654.
48. Putnam AL, Brusko TM, Lee MR, Liu W, Szot GL, Ghosh T, Atkinson MA, Bluestone JA. Expansion of human regulatory T-cells from patients with type 1 diabetes. *Diabetes.* 2009;58:652-662.
49. Shah PK, Chyu KY, Dimayuga PC, Nilsson J. Vaccine for atherosclerosis. *J Am Coll Cardiol.* 2014;64:2779-2791.
50. Koskinas KC, Sukhova GK, Baker AB, Papafaklis MI, Chatzizisis YS, Coskun AU, Quillard T, Jonas M, Maynard C, Antoniadis AP, Shi GP, Libby P, Edelman ER, Feldman CL, Stone PH. Thin-capped atheromata with reduced collagen content in pigs develop in coronary arterial regions exposed to persistently low endothelial shear stress. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2013;33:1494-1504.
51. Chatzizisis YS, Baker AB, Sukhova GK, Koskinas KC, Papafaklis MI, Beigel R, Jonas M, Coskun AU, Stone BV, Maynard C, Shi GP, Libby P, Feldman CL, Edelman ER, Stone PH. Augmented expression and activity of extracellular matrix-degrading enzymes in regions of low endothelial shear stress colocalize with coronary atheromata with thin fibrous caps in pigs. *Circulation.* 2011;123:621-630.
52. Shiomi M, Ishida T, Kobayashi T, Nitta N, Sonoda A, Yamada S, Koike T, Kuniyoshi N, Murata K, Hirata K, Ito T, Libby P. Vasospasm of atherosclerotic coronary arteries precipitates acute ischemic myocardial damage in myocardial infarction-prone strain of the Watanabe heritable hyperlipidemic rabbits. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2013;33:2518-2523.
53. Libby P, Nahrendorf M, Swirski FK. Leukocytes link local and systemic inflammation in ischemic cardiovascular disease: an expanded “cardiovascular continuum”. *J Am Coll Cardiol.* 2016;67:1091-1103.
54. Burke AP, Farb A, Malcom GT, Liang Y, Smialek JE, Virmani R. Plaque rupture and sudden death related to exertion in men with coronary artery disease. *JAMA.* 1999;281:921-926.
55. Janoudi A, Shamoun FE, Kalavakunta JK, Abela GS. Cholesterol crystal induced arterial inflammation and destabilization of atherosclerotic plaque. *Eur Heart J.* 2016;37:1959-1967.
56. Duewell P, Kono H, Rayner KJ, Sirois CM, Vladimer G, Bauernfeind FG, Abela GS, Franchi L, Nuñez G, Schnurr M, Espevik T, Lien E, Fitzgerald KA, Rock KL, Moore KJ, Wright SD, Hornung V, Latz E. NLRP3 inflammasomes are required for atherogenesis and activated by cholesterol crystals. *Nature.* 2010;464:1357-1361.

57. Nakamura S, Inami S, Murai K, Takano M, Takano H, Asai K, Yasutake M, Shimizu W, Mizuno K. Relationship between cholesterol crystals and culprit lesion characteristics in patients with stable coronary artery disease: an optical coherence tomography study. *Clin Res Cardiol*. 2014;103:1015-1021.
58. Liu L, Gardecki JA, Nadkarni SK, Toussaint JD, Yagi Y, Bouma BE, Tearney GJ. Imaging the subcellular structure of human coronary atherosclerosis using micro-optical coherence tomography. *Nat Med*. 2011;17:1010-1014.
59. Loree HM, Tobias BJ, Gibson LJ, Kamm RD, Small DM, Lee RT. Mechanical properties of model atherosclerotic lesion lipid pools. *Arterioscler Thromb*. 1994;14:230-234.
60. Huang H, Virmani R, Younis H, Burke AP, Kamm RD, Lee RT. The impact of calcification on the biomechanical stability of atherosclerotic plaques. *Circulation*. 2001;103:1051–1056.
61. Virmani R, Joner M, Sakakura K. Recent highlights of ATVB: calcification. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2014;34:1329-1332.
62. Ruiz JL, Weinbaum S, Aikawa E, Hutcherson JD. Zooming in on the genesis of atherosclerotic plaque microcalcifications. *J Physiol*. 2016;594:2915-2927.
63. Libby P. How does lipid lowering prevent coronary events? New insights from human imaging trials. *Eur Heart J*. 2015;36:472-474.
64. Abela GS, Vedre A, Janoudi A, Huang R, Durga S, Tamhane U. Effect of statins on cholesterol crystallization and atherosclerotic plaque stabilization. *Am J Cardiol*. 2011;107:1710-1717.
65. Zimmer S, Grebe A, Bakke SS, Bode N, Halvorsen B, Ulas T, et al. Cyclodextrin promotes atherosclerosis regression via macrophage reprogramming. *Sci Transl Med*. 2016;8:333ra50.
66. Mohammadpour AH, Akhlaghi F. Future of cholesteryl ester transfer protein (CETP) inhibitors: a pharmacological perspective. *Clin Pharmacokinet*. 2013;52:615-626.
67. HPS/TIMI55-REVEAL Collaborative Group. Effects of Anacetrapib in Patients with Atherosclerotic Vascular Disease. *N Engl J Med*.
68. Meuwese MC, de Groot E, Duivenvoorden R, Trip MD, Ose L, Maritz FJ, Basart DC, et al CAPTIVATE Investigators. ACAT inhibition and progression of carotid atherosclerosis in patients with familial hypercholesterolemia: the CAPTIVATE randomized trial. *JAMA*. 2009;301:1131-1139.
69. Lüscher TF. Substrates of acute coronary syndromes: new insights into plaque rupture and erosion. *Eur Heart J*. 2015;36:1347-1349.

70. Ferrante G, Nakano M, Prati F, Niccoli G, Mallus MT, Ramazzotti V, Montone RA, Kolodgie FD, Virmani R, Crea F. High levels of systemic myeloperoxidase are associated with coronary plaque erosion in patients with acute coronary syndromes: a clinicopathological study. *Circulation*. 2010;122:2505-2513.
71. Yahagi K, Kolodgie FD, Lutter C, Mori H, Romero ME, Finn AV, Virmani R. Pathology of human coronary and carotid artery atherosclerosis and vascular calcification in diabetes mellitus. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2017;37:191-204.
72. Hansson GK, Libby P, Tabas I. Inflammation and plaque vulnerability. *J Intern Med*. 2015;278:483-493.
73. Quillard T, Araújo HA, Franck G, Shvartz E, Sukhova G, Libby P. TLR2 and neutrophils potentiate endothelial stress, apoptosis and detachment: implications for superficial erosion. *Eur Heart J*. 2015;36:1394-1404.
74. Franck G, Mawson T, Sausen G, Salinas M, Masson GS, Cole A, Beltrami-Moreira M, et al. Flow perturbation mediates neutrophil recruitment and potentiates endothelial injury via TLR2 in mice: implications for superficial erosion. *Circ Res*. 2017;121:31-42.
75. Kolodgie FD, Burke AP, Wight TN, Virmani R. The accumulation of specific types of proteoglycans in eroded plaques: a role in coronary thrombosis in the absence of rupture. *Curr Opin Lipidol*. 2004;15:575-582.
76. Butler LM, Rainger GE, Nash GB. A role for the endothelial glycosaminoglycan hyaluronan in neutrophil recruitment by endothelial cells cultured for prolonged periods. *Exp Cell Res*. 2009;315:3433-3441.
77. Mangold A, Alias S, Scherz T, Hofbauer T, Jakowitsch J, Panzenböck A et al. Coronary neutrophil extracellular trap burden and deoxyribonuclease activity in ST-elevation acute coronary syndrome are predictors of ST-segment resolution and infarct size. *Circ Res*. 2015;116:1182-1192.
78. Aguirre-Alvarado C, Segura-Cabrera A, Velázquez-Quesada I, Hernández-Esquivel MA, García-Pérez CA, Guerrero-Rodríguez SL, et al. Virtual screening-driven repositioning of etoposide as CD44 antagonist in breast cancer cells. *Oncotarget*. 2016;7:23772-23784.
79. Jia H, Dai J, Hou J, Xing L, Ma L, Liu H, et al. Effective anti-thrombotic therapy without stenting: intravascular optical coherence tomography-based management in plaque erosion (the EROSION study). *Eur Heart J*. 2017;38:792-800.
80. Libby P. Superficial erosion and the precision management of acute coronary syndromes: not one-size-fits-all. *Eur Heart J*. 2017;38:801-803.

81. Beltrame JF, Crea F, Kaski JC, Ogawa H, Ong P, Sechtem U, Shimokawa H, Bairey Merz CN; Coronary Vasomotion Disorders International Study Group (COVADIS). The who, what, why, when, how and where of vasospastic angina. *Circ J*. 2016;80:289–298.
82. Bertrand ME, LaBlanche JM, Tilmant PY, Thieuleux FA, Delforge MR, Carre AG, et al. Frequency of provoked coronary arterial spasm in 1089 consecutive patients undergoing coronary arteriography. *Circulation*. 1982;65:1299-1306.
83. Pristipino C, Beltrame JF, Finocchiaro ML, Hattori R, Fujita M, Mongiardo R, Cianflone D, Sanna T, Sasayama S, Maseri A. Major racial differences in coronary constrictor response between Japanese and Caucasians with recent myocardial infarction. *Circulation*. 2000;101:1102-1108.
84. Templin C, Ghadri JR, Diekmann J, Napp LC, Bataiosu DR, Jaguszewski M, et al. Clinical features and outcomes of Takotsubo (stress) cardiomyopathy. *N Engl J Med*. 2015;373:929-938.
85. Arrebola-Moreno AL, Arrebola JP, Moral-Ruiz A, Ramirez-Hernandez JA, Melgares-Moreno R, Kaski JC. Coronary microvascular spasm triggers transient ischemic left ventricular diastolic abnormalities in patients with chest pain and angiographically normal coronary arteries. *Atherosclerosis*. 2014;236:207-214.
86. Kaski JC, Maseri A, Vejar M, Crea F, Hackett D. Spontaneous coronary artery spasm in variant angina is caused by a local hyperreactivity to a generalized constrictor stimulus. *J Am Coll Cardiol*. 1989;14:1456-1463.
87. Lanza GA, Pedrotti P, Pasceri V, Lucente M, Crea F, Maseri A. Autonomic changes associated with spontaneous coronary spasm in patients with variant angina. *J Am Coll Cardiol*. 1996;28:1249-1256.
88. Shimokawa H, Tomoike H, Nabeyama S, Yamamoto H, Araki H, Nakamura M, Ishii Y, Tanaka K. Coronary artery spasm induced in atherosclerotic miniature swine. *Science*. 1983;221:560-562.
89. Ito A, Shimokawa H, Nakaike R, Fukai T, Sakata M, Takayanagi T, Egashira K, Takeshita A. Role of protein kinase C-mediated pathway in the pathogenesis of coronary artery spasm in a swine model. *Circulation*. 1994;90:2425-2431.
90. Shimokawa H. 2014 Williams Harvey Lecture: importance of coronary vasomotion abnormalities: from bench to bedside. *Eur Heart J*. 2014;35:3180-3193.
91. Dai Z, Aoki T, Fukumoto Y, Shimokawa H. Coronary perivascular fibrosis is associated with impairment of coronary blood flow in patients with non-ischemic heart failure. *J Cardiol*. 2012;60:416-421.

92. Kaski JC, Crea F, Meran D, Rodriguez L, Araujo L, Chierchia S, Davies G, Maseri A. Local coronary supersensitivity to diverse vasoconstrictive stimuli in patients with variant angina. *Circulation*. 1986;74:1255-1265.
93. Lanza GA, Careri G, Crea F. Mechanisms of coronary artery spasm. *Circulation*. 2011;124:1774-1782.
94. Abbate A, Hamza M, Cassano AD, Melchior R, Roberts C, Grizzard J, et al. Sympathectomy as a treatment for refractory coronary artery spasm. *Int J Cardiol*. 2012;161:e7-e9.
95. Masumoto A, Mohri M, Shimokawa H, Urakami L, Usui M, Takeshita A. Suppression of coronary artery spasm by the Rho-kinase inhibitor fasudil in patients with vasospastic angina. *Circulation*. 2002;105:1545-1547.
96. Ford ES, Ajani UA, Croft JB, et al. Explaining the decrease in U.S. deaths from coronary disease, 1980-2000. *N Engl J Med*. 2007;356:2388-2398.
97. D'Agostino RB Sr, Vasan RS, Pencina MJ, Wolf PA, Cobain M, Massaro JM, Kannel WB. General cardiovascular risk profile for use in primary care: the Framingham Heart Study. *Circulation*. 2008;117(6):743-753.
98. British Cardiac Society; British Hypertension Society; Diabetes UK; HEART UK; Primary Care Cardiovascular Society; Stroke Association. JBS 2: Joint British Societies' guidelines on prevention of cardiovascular disease in clinical practice. *Heart*. 2005;91(5):1-52.
99. Hingorani AD, Vallance P. A simple computer program for guiding management of cardiovascular risk factors and prescribing. *BMJ*. 1999;318:101-105.
100. Romanens M, Szucs T, Sudano I, Adams A. Agreement of PROCAM and SCORE to assess cardiovascular risk in two different low risk European populations. *Prev Med Rep*. 2018;13:113-117.
101. Kavaric N, Klisic A, Ninic A. Cardiovascular risk estimated by UKPDS Risk Engine Algorithm in Diabetes. *Open Med*. 2018;13:610-617.
102. European Society of Cardiology. HeartScore®. Calculate the 10-year risk of fatal and non-fatal cardiovascular disease events of your patients. Disponível em: <https://www.escardio.org/Education/Practice-Tools/CVD-prevention-toolbox/HeartScore>
103. Hippisley-Cox J, Coupland C, Vinogradova Y, Robson J, May M, Brindle P. Derivation and validation of QRISK, a new cardiovascular disease risk score for the United Kingdom: prospective open cohort study. *BMJ*. 2007;335(7611):136.
104. Greenland P, LaBree L, Azen SP, et al. Coronary artery calcium score combined with Framingham score for risk prediction in asymptomatic individuals. *JAMA*. 2004;291:210-215.

105. Rosen BD, Fernandes V, McClelland RL, et al. Relationship between baseline coronary calcium score and demonstration of coronary artery stenoses during follow-up. MESA Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2009;2:1175-1183.
106. Lau KK, Chan YH, Yiu KH, et al. Incremental predictive value of vascular assessments combined with the Framingham risk score for prediction of coronary events in subjects of low-intermediate risk. *Postgrad Med J*. 2008;84:153-157.
107. Nair D, Carrigan TP, Curtin RJ, et al. Association of coronary atherosclerosis detected by multislice computed tomography and traditional risk-factor assessment. *Am J Cardiol*. 2008;102:316-320.
108. Hillege HL, Fidler V, Diercks GF, et al. Prevention of Renal and Vascular End Stage Disease (PREVEND) Study Group: Urinary albumin excretion predicts cardiovascular and noncardiovascular mortality in the general population. *Circulation*. 2002;106:1777-1782.
109. Romundstad S, Holmen J, Kvenild K, et al: Microalbuminuria and all-cause mortality in 2,089 apparently healthy individuals: A 4.4-year follow-up study. The Nord-Trøndelag Health Study (HUNT), Norway. *Am J Kidney Dis*. 2003;42:466-473.

CAPÍTULO 3

OS IMPACTOS CAUSADOS PELA OBESIDADE NO AUMENTO DOS CASOS MUNDIAIS DE DOENÇAS CARDIOVASCULARES

Amanda Castro Barroso Pinheiro;
Daniela Perri Siqueira;
Gabriela de Azevedo Kasper Martins;
Ivan Zardo;
Jael Andrea Rioja Gamboa;
Marcelo Monteiro Mota;
Roberta de Melo Coutinho Muniz Oliveira;
Thiago Librelon Pimenta

RESUMO

A obesidade se tornou um problema de saúde de importância crescente em todo o mundo. Sua prevalência tem aumentado tanto nos países desenvolvidos quanto nos em desenvolvimento. Segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS), 39% da população mundial com mais de 18 anos tem excesso de peso e destes, 13% são obesos. A obesidade está associada a risco cardiovascular, causado, por um lado, pela própria obesidade e, por outro, de comorbidades associadas, incluindo hipertensão, diabetes, resistência à insulina e síndrome da apneia do sono. O índice de massa corporal (IMC) é usado para medir a extensão da obesidade, mas não fornece informações sobre a distribuição de gordura, que é de grande importância no risco cardiovascular. Por isso, novas medidas clínicas, como a circunferência abdominal e cálculo da relação cintura/quadril foram introduzidas com o objetivo de caracterizar a obesidade central ou abdominal. Desde então, vários estudos demonstraram uma relação entre obesidade e doenças cardiovasculares, contribuindo com o aprimoramento diagnóstico e dos métodos de tratamento.

PALAVRAS-CHAVE: Obesidade. Manejo da obesidade. Peso corporal. Índice de massa corporal. Doenças cardiovasculares.

1. A RELAÇÃO ENTRE OBESIDADE E DOENÇAS CARDIOVASCULARES

As doenças cardiovasculares (DCV) são responsáveis por cerca de 17,9 milhões de mortes/ano, sendo a maioria evitável por meio de ações

populacionais, gestão adequada e intervenções clínicas que previnam os fatores de risco associados ao excesso de peso e à obesidade¹. A OMS estima que cerca de 1,9 bilhão de adultos em todo o mundo – aproximadamente 39% da população mundial – estão com excesso de peso. Desse total, mais de 650 milhões vivem com obesidade, o que corresponde a quase 13% da população mundial².

Embora tradicionalmente esse problema seja associado à urbanização em países desenvolvidos, as pessoas que vivem com obesidade estão bem distribuídas pelo mundo, com prevalência aumentando nas zonas rurais e em desenvolvimento a uma taxa comparável à das grandes metrópoles³⁻⁵. Até 2025, a estimativa é que a prevalência global da obesidade em adultos atinja 18% nos homens e seja superior a 21% nas mulheres, embora a distribuição relativa por sexo varie em diferentes países³.

O acúmulo de excesso de gordura corporal (adiposidade), especialmente gordura central/abdominal, é um risco à saúde bem estabelecido. Embora o IMC, definido pelo peso (kg) dividido pela altura ao quadrado (m²), seja usado mais amplamente como um indicador de excesso de peso, a circunferência da cintura (CC) e a relação cintura-quadril (RCQ) são melhores preditores da distribuição de gordura e da obesidade central e têm uma associação mais próxima com a morbidade^{3,6}. A relação cintura/estatura também tem se mostrado útil na estratificação dos indivíduos de acordo com o risco cardiovascular (CV)⁷.

Indivíduos caucasianos com IMC entre 25 e 29,9 kg/m² e ≥ 30 kg/m² são geralmente definidos como tendo sobrepeso e obesidade, respectivamente. Uma CC medindo >102 cm em homens e >88 cm em mulheres está associada a um risco cardiovascular e de mortalidade elevados, mas existem complexidades e fatores como a idade e a trajetória do peso corporal ao longo da vida influenciam os níveis de risco. Diferentes recomendações de CC e IMC também refletem variações no risco relacionadas à etnia. Por exemplo, limites mais baixos de IMC foram sugeridos para populações asiáticas, com sobrepeso (risco aumentado) definido como ≥ 23 kg/m² e obesidade (alto risco) como $\geq 27,5$ kg/m² e CC medindo >90 cm (homens) ou >80 cm (mulheres) representando um risco CV aumentado nestas populações^{2,8,9}.

As limitações do IMC como indicador de obesidade/adiposidade, portanto, são bem reconhecidas e várias medidas antropométricas têm sido exploradas no esforço de melhorar a avaliação e previsão do risco CV, incluindo CC, RCQ, relação cintura/altura, bioimpedância, digitalização 3D e absorciometria de raios-x de dupla energia (DEXA). Existe falta de clareza aos parâmetros mais apropriados para utilização na prática clínica e cada medida terá implicações diferentes ao risco CV e à mortalidade. Além disso, a desigualdade relativa aos recursos impede a utilização global de algumas metodologias mais recentes e de elevado custo em muitos locais. O custo e a melhor precisão da medição são provavelmente as razões pelas quais o IMC continua a ser amplamente utilizado¹⁰.

Embora os dados sobre a associação entre distribuição de gordura e mortalidade CV sejam limitados, existe uma associação não linear entre o IMC e o risco de mortalidade por todas as causas. Essa relação é semelhante em diferentes continentes e países, independentemente da idade ou sexo, com a possível exceção de África e do Sul da Ásia, onde existem dados limitados sobre o IMC e a mortalidade¹¹⁻¹³. Em média, nas populações estudadas – principalmente caucasianos de países de renda mais alta –, a obesidade de classe III (IMC ≥ 40 kg/m²) reduz a expectativa de vida em aproximadamente 10 anos e a obesidade de classe I (IMC 30–34,9 kg/m²) reduz a duração da vida em cerca de 3 anos, relativamente ao peso normal, variando o número de anos perdidos de acordo com a idade, o sexo e a gravidade da obesidade^{14,15}.

Um IMC acima de 25 kg/m² está forte e positivamente associado a um maior risco de morte por DCV, particularmente doença coronariana (DAC) e acidente vascular cerebral (AVC) isquêmico¹². Historicamente, considerava-se que a relação entre o aumento da adiposidade e a mortalidade por DCV era indiretamente impulsionada pelos fatores de risco e pelas doenças crônicas associadas a maus resultados na DCV, mas evidências crescentes sugerem que mecanismos diretos também ligam o excesso de peso/obesidade ao aumento da mortalidade por DCV. Associações indiretas são evidenciadas por estudos que mostram que diferentes indicadores de aumento da adiposidade (por exemplo, IMC, CC) elevam as chances de desenvolver ou agravar condições que acarretam alto risco de mortalidade CV, incluindo apneia do sono e doença tromboembólica e/ou doenças cardiometabólicas, como hipertensão, dislipidemia e diabetes mellitus tipo 2 (DM2)¹⁶.

Foi demonstrado que essas associações são independentes de idade, sexo, status socioeconômico, consumo de álcool e histórico de tabagismo na população branca dos Estados Unidos¹⁶. A evidência de relações diretas entre obesidade e DCV foi aprimorada com a descoberta de mais de 140 regiões cromossômicas que predispõem ao aumento da adiposidade, muitas envolvendo genes altamente expressos no sistema nervoso central, indicando mecanismos neuronais no desenvolvimento da obesidade, como, por exemplo, desregulação do apetite/ saciedade^{17,18}.

Estudos randomizados usando dados dos estudos UK Biobank e HUNT (Trøndelag Health Study) também mostraram que um IMC mais elevado ao longo da vida – principalmente quando associado a uma elevada percentagem de gordura corporal – está causalmente relacionado ao aumento do risco de mortalidade por DCV, estenose da válvula aórtica, entre outras^{17,18}. Análises genéticas e de coorte de base populacional revelaram uma relação direta entre adiposidade e uma série de características cardiovasculares de alto risco, incluindo doenças aórticas, insuficiência cardíaca (IC), trombose venosa profunda, doença cardíaca hipertensiva, doenças arteriais periféricas e fibrilação atrial (FA)^{18,19}.

É importante reconhecer que a obesidade está frequentemente associada tanto à má qualidade da dieta – com o consumo elevado teor de gordura saturada e açúcar, alimentos ultraprocessados, ingestão inferior à ideal de fruta e vegetais frescos – como à redução da prática de exercícios físicos e/ou ao aumento do comportamento sedentário, que podem estar ligados a uma situação socioeconômica desfavorável. Cada um desses fatores, no entanto, aumenta de forma independente o risco de DCV²⁰. Mas, uma vez presente, a obesidade está causalmente relacionada a diversas condições cardiovasculares, embora em graus diferentes^{12,15-19}.

2. OBESIDADE, DOENÇAS CARDIOVASCULARES E COMORBIDADES

2.1 OBESIDADE E DIABETES

O acúmulo de lipídios intracelulares promove a expressão do receptor toll-like-4 (TLR4) em células de adipócitos e macrófagos residentes, favorecendo a ativação das vias NF-kB, p38 e MAPK, aumentando assim a produção de espécies reativas de oxigênio (ERO) e a secreção de citocinas inflamatórias²¹. No tecido adiposo inflamado, os linfócitos T expressam níveis aumentados de interferon- γ (IFN γ) que estimulam a produção de outras citocinas inflamatórias, incluindo fator de necrose tumoral- α (TNF- α), proteína quimioatraente de monócitos-1 (MCP-1), interleucinas 1 β e 6 (IL-1 β e IL-6), que recrutam monócitos e macrófagos maduros em um círculo vicioso levando à hipóxia e morte celular^{22,23}.

O tecido adiposo desregulado produz diferentes adipocinas, incluindo leptina, resistina, lipocalina 2, adiponectina, apelina e fator de crescimento de fibroblastos 21 (FGF-21), que desempenham um papel importante no desenvolvimento de resistência à insulina e de alterações metabólicas concomitantes em obesos. A resistência à insulina, por sua vez, promove o desenvolvimento e progressão da síndrome metabólica que por si só perpetua e agrava o estado de obesidade. Como consequência, o DM2 é uma condição associada frequente, responsável por 40% dos pacientes obesos²⁴.

O The Diabetes Prevention Study investigou os efeitos da modificação do estilo de vida sobre o risco de desenvolver diabetes e demonstrou que uma diminuição de 5% do peso corporal basal estava associada a uma redução de 60% no risco de diabetes recente em comparação com indivíduos que não atingiram uma perda de peso²⁵. No Diabetes Prevention Program, uma redução de 7% do peso corporal foi associada a um risco 58% menor de desenvolver diabetes no seguimento de 4 anos²⁶.

2.2 OBESIDADE E HIPERTENSÃO

A obesidade causa danos microvasculares correspondentes à redução do número de capilares e disfunção endotelial, contribuindo para a

secreção de ERO, liberação de ácidos graxos livres (AGL), aumento da resistência vascular e hipertensão²⁷. Em estudo realizado com 3.216 indivíduos foi observado que 44% dos hipertensos eram obesos, enquanto esse percentual era de apenas 11% entre os normotensos²⁸. Outros estudos estabeleceram uma relação linear entre o peso corporal e os níveis de pressão arterial (PA), correspondendo a um aumento de 20% a 30% no risco de hipertensão para cada aumento de 5% no peso corporal²⁹.

Entre os mecanismos fisiopatológicos propostos, o aumento dos níveis de AGL circulantes, angiotensina-II e leptina demonstrou desempenhar um papel importante³⁰. A obesidade é de fato caracterizada por um aumento na frequência cardíaca e na reabsorção tubular de sódio e água, resultando em sobrecarga de volume e aumento dos níveis de PA³¹. Além disso, o estado inflamatório está associado à disfunção endotelial, redução da produção de óxido nítrico (NO) e aumento de fatores angiogênicos, como fator de crescimento endotelial, plasminogênio-1 e tromboxano A2, que contribuem para aumento da resistência vascular periférica, rigidez arterial e hipertensão³²⁻³⁴.

Estudos demonstraram que a hipertensão é o principal mediador das sequelas CV da obesidade³⁵, enquanto uma perda de peso de 8 kg foi associada a uma redução da espessura da parede ventricular esquerda em pacientes levemente obesos com hipertensão³⁶.

2.3 OBESIDADE E DOENÇA ATEROSCLERÓTICA

Várias evidências apoiam a associação entre obesidade e desenvolvimento de eventos cardiovasculares importantes, incluindo infarto do miocárdio (IM), IC e morte súbita cardíaca^{37,39}. Nos pacientes obesos, o desenvolvimento da aterosclerose começa mais cedo e tem uma progressão mais rápida do que em indivíduos com peso corporal normal. Estudos patológicos também demonstraram que a obesidade visceral está associada a uma maior vulnerabilidade das placas coronárias³⁹.

Dados de uma meta-análise de 6 estudos, que incluiu 1.593 indivíduos obesos com doença arterial coronariana documentada, foi registrado um aumento do risco de mortalidade associado ao excesso de obesidade visceral, obtido por meio do aumento da CC e da relação cintura-quadril, e não ao IMC⁴⁰. No Health, Aging and Body Composition Study, a obesidade visceral foi relacionada a uma maior incidência de IM em mulheres com idade entre 70 e 79 anos, em um seguimento de 4,6 anos⁴¹, enquanto o estudo Coronary Artery Risk Development in Young Adults (CARDIA) estabeleceu uma relação significativa entre o tempo de exposição à adiposidade visceral excessiva e a presença e progressão de calcificações coronárias⁴².

Outros estudos demonstraram que o acúmulo de gordura cardíaca ectópica nos níveis pericárdico e epicárdico pode estar envolvido no desenvolvimento de aterosclerose coronariana^{43,44}. No Multi-Ethnic Study of

Atherosclerosis, a gordura pericárdica emergiu como fator preditivo de eventos coronarianos com papel aditivo a outros fatores de risco tradicionais⁴⁵.

Um aumento de 10 kg no peso corporal está associado a um risco 12% maior de doença arterial coronariana, agravado pela coexistência frequente de disfunção microvascular³⁶. Na meta-análise realizada em 300.000 indivíduos – dentro de um total de 18.000 eventos coronários agudos registrados –, Bogers et al⁴⁶ verificaram que os eventos coronários agudos ocorreram significativamente com mais frequência entre indivíduos obesos e com sobrepeso. Além disso, para cada kg/m² de IMC acima da faixa normal, o risco de AVC isquêmico e hemorrágico aumenta em 4% e 6%, respectivamente³⁶.

2.4 OBESIDADE E INSUFICIÊNCIA CARDÍACA

A obesidade contribui para o desenvolvimento de remodelação atrial e ventricular, disfunção sistólica e diastólica, assim como um aumento nas pressões de enchimento ventricular e nas pressões pulmonares que resultam em danos subclínicos aos órgãos e podem então progredir para IC evidente^{36,37,39}. Taquicardia, excesso de volume sanguíneo e aumento da resistência vascular e sobrecarga cardíaca são comuns em indivíduos obesos. Além disso, o aumento da fibrose, a redução da velocidade de condução, a gordura epicárdica e a infiltração gordurosa representam fatores prejudiciais às propriedades eletrofisiológicas atriais e ventriculares que podem promover um substrato pró-arritmico⁴⁷. Estas alterações morfológicas e funcionais levam frequentemente à fibrilação atrial, que representa outro mecanismo fisiopatológico da IC, bem como uma condição predisponente ao AVC³⁷.

Um papel fundamental na patogênese da IC é desempenhado pelo desequilíbrio neuro-hormonal, que consiste na hiperativação dos sistemas nervoso simpático e renina angiotensina aldosterona, pelo aumento da produção de ERO, mediadores inflamatórios incluindo IL-6, TNF- α , proteína C-reativa (PCR), leptina, resistina, visfatina e adiposina e pela síntese reduzida de adiponectina⁴⁸. O excesso de adiposidade visceral provoca aumento da degradação dos peptídeos natriuréticos (NPs) – produzidos pelo coração em condições de sobrecarga de volume e pressão –, que exercem diferentes funções protetoras na IC com natriuréticos, diuréticos, antifibróticos e anti-ações de remodelação que contrabalançam a hiperativação neuro-hormonal prejudicial. Os NPs também promovem a lipólise e a síntese de adiponectina⁴⁹.

Em indivíduos obesos, a IC se desenvolve cerca de 10 anos mais cedo do que em indivíduos com peso corporal normal. O risco de IC aumenta, respectivamente, em 70% após 20 anos e 90% após 30 anos vividos em condição de obesidade⁵⁰. Uma subanálise do estudo CHARM mostrou que 75% dos pacientes afetados por IC antes dos 40 anos eram obesos ou com

sobrepeso⁵¹. Entre os pacientes acometidos por IC, as proporções de indivíduos obesos e com sobrepeso variam entre 32% e 49% e 31% a 40%, respectivamente, e 10% dos casos de IC são diretamente relacionados à obesidade³⁶.

Além disso, a cada 2 anos vividos em condição de obesidade, o risco de mortalidade CV aumenta 7%⁵². Dados do Framingham Heart Study mostraram uma relação linear entre a duração da obesidade e a mortalidade, independentemente do IMC e dos fatores de risco concomitantes. A incidência de morte súbita cardíaca é 40 vezes maior em indivíduos obesos como consequência do aumento da irritabilidade elétrica, da remodelação dos canais iônicos, da redução das proteínas conexas e do equilíbrio simpático-vagal prejudicado e de arritmias ventriculares mais frequentes e complexas, mesmo na ausência de uma condição evidente de IC⁵³.

2.5 OBESIDADE E SÍNDROME APNEIA OBSTRUTIVA DO SONO

A obesidade representa um dos mais importantes fatores de risco reversíveis para a síndrome da apneia obstrutiva do sono (SAOS), sendo responsável por 41% e 58% do total e dos casos moderados a graves, respectivamente⁵⁴. A SAOS é caracterizada por episódios repetidos de obstrução das vias aéreas superiores durante o sono, resultando em hipoxemia repetitiva e pausas respiratórias intermitentes, causando dessaturação de oxigênio, despertar do sono e sonolência diurna excessiva⁵⁵.

A prevalência de SAOS é três vezes maior entre indivíduos obesos, devido ao estreitamento das vias aéreas devido ao acúmulo de gordura, aumento da carga mecânica do sistema respiratório e redução da capacidade residual funcional⁵⁶. Como consequência, a SAOS pode contribuir com o aumento do risco de hipertensão, AVC, DCV e morte súbita relacionados com a obesidade⁵⁷.

2.6 OBESIDADE, TROMBOEMBOLISMO VENOSO E HIPERTENSÃO PULMONAR

A obesidade tem sido associada a um risco aumentado de tromboembolismo venoso (TEV), que consiste em embolia pulmonar e trombose venosa profunda⁵⁸. Diferentes fatores contribuem para o desenvolvimento de TEV em pacientes obesos, incluindo níveis elevados de moléculas pró-trombóticas, como fator VII, fibrinogênio e fator tecidual, uma expressão aumentada na gordura visceral do inibidor do ativador do plasminogênio-1 (PAI-1), resultando em fibrinólise prejudicada, redução do retorno venoso e de atividade física^{59,60}. Pacientes obesos também são mais propensos a desenvolver hipertensão pulmonar após uma primeira embolia pulmonar. Nesse contexto, a inflamação sistêmica e local com níveis elevados de citocinas, TNF- α e interleucinas, IFNy, resistência à insulina e

estresse oxidativo desempenham um papel na exacerbação do processo de remodelação vascular envolvido na hipertensão pulmonar⁶¹.

2.7 OBESIDADE E COVID-19

Entre as descobertas relacionadas à doença coronavírus 2019 (COVID-19) – causada pelo coronavírus 2 da síndrome respiratória aguda grave (SARS-CoV-2) –, foi possível estabelecer ligação bidirecional entre obesidade e COVID-19. Devido às medidas de confinamento, foi observado um aumento significativo na incidência da obesidade, sendo este fenômeno descrito como “covibesidade”, ao mesmo tempo em que evidências mostram que a obesidade é um fator determinante para a gravidade da COVID-19⁶².

Dados de um estudo retrospectivo, realizado em 124 pacientes que foram internados na unidade de terapia intensiva (UTI) por COVID-19 grave, registraram que 75,8% eram obesos⁶³. Em outro estudo realizado com 3.615 pacientes, a obesidade foi um fator prognóstico fundamental para um curso grave de COVID-19. Pacientes com idade <60 anos e IMC >30 kg/m² apresentaram risco 2 vezes maior de serem hospitalizados e desenvolverem doença grave em comparação com aqueles com peso corporal normal⁶⁴.

Um estudo de coorte prospectivo que envolveu 7 milhões de indivíduos demonstrou que um IMC >23 kg/m² está associado a um pior prognóstico em pacientes afetados por COVID-19 grave, especialmente naqueles com idade <40 anos e negros. Foi detectada uma relação linear entre o aumento do IMC e o risco de hospitalizações, mortalidade e internação em UTI. O risco de internação em UTI foi 4 vezes maior em pacientes com obesidade grave (IMC >35 kg/m²)⁶⁵.

Os mecanismos fisiopatológicos hipotéticos dessa relação incluem a secreção de adipocinas, quimiocinas e citocinas, a resposta qualitativa e quantitativa prejudicada das células imunes no tecido adiposo, com redução significativa de células Th2 e Treg, de macrófagos M2 e aumento de T CD8+ pró-inflamatórios, e macrófagos M1⁶⁶.

3. DIAGNÓSTICO CARDIOLÓGICO EM OBESIDADE

Considerando o aumento do risco cardiovascular e a tendência a arritmias observadas na obesidade, o diagnóstico cardiológico é importante mesmo no caso de pacientes obesos assintomáticos. O ECG de superfície de 12 derivações e a ecocardiografia de rotina estão disponíveis em quase todas as unidades ambulatoriais de cardiologia atualmente⁶⁶.

3.1 ECOCARDIOGRAFIA

Em meta-análise, Cuspidi et al⁶⁶ verificaram que a frequência de hipertrofia ventricular esquerda (HVE) em pacientes obesos é de 56%, sendo o risco de desenvolvimento de HVE nessa população 4,19 vezes maior

em comparação a pessoas com peso normal. A hipertrofia excêntrica é mais frequente que a concêntrica (66% vs. 34%, respectivamente). Geralmente, a HVE é calculada pelo índice de massa ventricular esquerda (IMVE), sendo indexado à altura. Isso mostra uma boa correlação com a mortalidade cardiovascular. A indexação à área de superfície corporal, por sua vez, é usada com menos frequência⁶⁷.

Na obesidade, a prevalência de disfunção diastólica é superior a 50% e apresenta estreita correlação com a circunferência abdominal. Entre os fatores de risco cardiovascular, a idade, o sexo e a hipertensão aumentam a probabilidade de disfunção diastólica, o que é demonstrado pela razão I/F, em que as velocidades do fluxo mitral são medidas no início (I) e no final da diástole (F). O valor da relação é inferior a 1 no caso de disfunção diastólica, devido, principalmente, a um aumento na velocidade máxima no início da diástole⁶⁸.

O diagnóstico também requer o estabelecimento do chamado tempo de desaceleração, ou seja, o tempo decorrido entre o pico e o final da onda, enquanto as velocidades do movimento longitudinal do anel mitral, obtidas pela técnica de Doppler tecidual, correspondem a dados adicionais complementares e de especificação. O aumento do volume atrial esquerdo também está frequentemente associado à disfunção diastólica e pode, portanto, ser considerado um marcador. Ao mesmo tempo, a ecocardiografia convencional é por vezes inadequada para o diagnóstico precoce de disfunção sistólica ou diastólica, uma vez que os parâmetros mensuráveis podem ainda estar na faixa normal⁶⁸.

Na última década, novas técnicas ecocardiográficas tornaram-se disponíveis que possibilitam um diagnóstico ainda mais precoce das disfunções sistólica e diastólica⁶⁹. A imagem Doppler colorida detecta o movimento e a deformidade do miocárdio e, portanto, é capaz de mostrar alterações na contratilidade⁷⁰. A técnica conhecida como “retroespalhamento integrado” é capaz de detectar alterações na refletividade e no enfraquecimento do miocárdio, que são determinadas pelo conteúdo de colágeno miocárdico e também influenciadas pelo tamanho e microestrutura das células musculares cardíacas. Essa técnica fornece informações sobre rigidez miocárdica, contratilidade e extensão da fibrose, de forma não invasiva^{71,72}.

A imagem Doppler tecidual de ondas pulsáteis (PW-TDI) mede a velocidade de movimento do músculo cardíaco. Esses parâmetros são mais precisos e fáceis de reproduzir do que aqueles obtidos por meio de ecocardiografia modo 2D⁷³. A imagem 3D, por sua vez, o que torna mais precisa a determinação da fração de ejeção (FE) e do volume do átrio esquerdo e do ventrículo esquerdo. Uma comparação com imagens de ressonância magnética comprovou as vantagens da ecocardiografia 3D⁷⁴.

3.2 ELETROCARDIOGRAFIA

No caso de obesidade, o intervalo QT corrigido para a frequência cardíaca (QTc) é prolongado e a dispersão QT (QTd) também aumenta^{75,76}. Essas diferenças eletrocardiográficas demonstram a correlação com uma maior predisposição para arritmia ventricular. Nas últimas décadas, novos marcadores de repolarização ventricular foram identificados, caracterizando a vulnerabilidade do músculo cardíaco na doença arterial coronariana, na cardiomiopatia hipertrófica e na síndrome do QT longo, por meio do intervalo T pico-fim (Tpe), dispersão T pico-fim, e relação Tpe/QT (índice arritmogênico)⁷⁷⁻⁷⁹. Em estudos realizados em pacientes obesos, no entanto, o prolongamento estatisticamente significativo em comparação aos valores controle foi observado apenas no caso do intervalo QT e QTc, não sendo não encontradas diferenças semelhantes no caso dos demais parâmetros eletrocardiográficos⁸⁰.

4. TRATAMENTOS PARA OBESIDADE E EFEITOS NO CORAÇÃO

A perda de peso afeta de forma benéfica os fatores de risco tradicionais de DCV, como hipertensão, dislipidemia aterogênica e DM2, mas a recaída é comum sem tratamento ou suporte a longo prazo^{81,82}. As intervenções atualmente recomendadas para controle de peso abrangem estilo de vida, comportamento, farmacoterapia e opções cirúrgicas⁸³. A redução de peso por meio de intervenções no estilo de vida reduz a progressão para DM2 e a incidência a longo prazo de mortalidade CV em populações com pré-diabetes⁸⁴. Os estudos também reforçam a importância das escolhas dietéticas/alimentares – a exemplo da dieta Mediterrânea – para a manutenção da saúde e prevenção primária das DCV⁸⁵.

O estudo Look AHEAD (Action for Health in Diabetes), que examinou o impacto de intervenções intensivas para perda de peso baseadas no estilo de vida em 5.145 pessoas com DM2, não encontrou qualquer benefício para o desfecho primário, mas uma análise post-hoc secundária demonstrou que a incidência de morte cardiovascular, infarto agudo do miocárdio não fatal, AVC não fatal ou internação hospitalar por angina foi 21% menor entre pessoas que perderam >10% do peso corporal durante o primeiro ano, indicando que é necessário atingir um limiar de peso antes que o benefício em termos de mortalidade seja alcançado⁸⁶.

A qualidade nutricional da dieta também é um fator importante, que deve ser considerado no aconselhamento sobre métodos de perda de peso. Dietas ricas em vegetais, frutas e fibras, com menores quantidades de carne vermelha, são normalmente consideradas melhores para a saúde cardiovascular⁸⁵. O estudo Prevención con Dieta Mediterránea (PREDIMED) revelou que o foco na qualidade da dieta, neste caso uma dieta Mediterrânea, estava associado a um risco reduzido de DCV⁸⁵.

Estudos de curto prazo constataram que alguma melhora pode ser observada em relação aos parâmetros cardiometabólicos com dietas que restringem carboidratos refinados ou totais, mas a eficácia a longo prazo ainda não foi demonstrada⁸⁷. Ainda existe muita controvérsia em torno das diferentes intervenções dietéticas – incluindo o uso de jejum intermitente e dietas de muito baixo teor energético – e o valor da maioria das abordagens permanece consistente, independentemente da estratégia escolhida^{88,89}.

Os tratamentos farmacológicos aprovados para redução de peso, por sua vez, oferecem níveis variáveis de eficácia e são limitados por questões de custo e segurança⁹⁰. A fentermina, por exemplo, é aprovada em combinação com topiramato para uso no controle de peso nos Estados Unidos e na América Latina, mas exige monitoramento da frequência cardíaca de todos os pacientes, especialmente aqueles com doença cardíaca ou cerebrovascular. Os níveis de creatinina também devem ser monitorados durante o tratamento^{91,92}. O agonista do receptor do peptídeo 1 semelhante ao glucagon (GLP-1 RA) – liraglutida (3,0 mg) – foi aprovado para controle crônico de peso em indivíduos com sobrepeso/obesidade. Embora não seja apoiado por ensaios clínicos dedicados a resultados cardiovasculares, a liraglutida 3,0 mg pode melhorar os fatores de risco CV e o risco de DM2⁹³.

Historicamente, os ensaios sobre medicamentos antiobesidade enfrentaram vários problemas relacionados ao desenho do estudo, ao término prematuro devido a questões de segurança ou à falha em demonstrar benefício CV⁹⁴. Estima-se que ensaios mais recentes e em curso forneçam informações úteis para a gestão futura do risco CV relacionado à obesidade. O programa de desenvolvimento de Fase 3 do medicamento semaglutida para AR GLP-1 (injeção subcutânea de 2,4 mg; ensaios STEP 1–4) mostrou perda de peso média de $\geq 15\%$ e melhorias associadas nos fatores de risco CV^{95,96}. A semaglutida foi aprovada para controle de peso nos Estados Unidos e no Reino Unido e está em avaliação para uso na Europa e em outros países⁹³.

Os SGLT2is demonstraram benefícios em pessoas com DM2 e DCV estabelecida ou fatores de risco para DCV, predominantemente na prevenção de IC. Nesse caso, a melhoria dos resultados de IC foi mais reduzida em termos absolutos em pessoas com IMC mais elevado⁹⁷. Alguns agentes SGLT2i foram recentemente aprovados como tratamentos para IC em pessoas sem DM2⁹⁸. Embora estes medicamentos causem perda de peso, parece provável que o seu efeito sobre a DCV possa ser por meio de múltiplos mecanismos – especialmente hemodinâmicos – e não são especificamente recomendados para o tratamento da obesidade, mesmo na presença de DCV^{97,99}. Devido às ligações bem estabelecidas entre DM2 e sobrepeso/obesidade, o monitoramento regular dos níveis de glicose no sangue poderia ajudar na detecção precoce de DM2 e fornecer uma oportunidade para intervenção imediata com tratamentos, como GLP-1 RAs ou SGLT2is, onde as evidências apoiam sua eficácia no retardo do DM2^{97,99}.

Dados observacionais sobre intervenções cirúrgicas, por sua vez, mostram que os procedimentos bariátricos melhoram a perda de peso, bem como a incidência de DM2 (reduzida em 78%), morte CV, infarto do miocárdio e AVC (reduzido em 33%) ao longo de um acompanhamento de 15 anos^{100,101}. Há também evidências de que a cirurgia bariátrica está associada a maiores reduções potenciais de complicações cardiorrenais (por exemplo, IC) do que os desfechos de DCVA em pacientes que vivem com DM2 e obesidade¹⁰².

5. O PARADOXO DA OBESIDADE

É bem sabido que o excesso de peso e a obesidade levam ao aumento do risco cardiovascular, à disfunção endotelial, inflamação e aterosclerose. A questão mais importante é qual pode ser a explicação para o melhor prognóstico estabelecido no caso de pacientes cardiovasculares com sobrepeso e obesidade em comparação com pacientes com peso normal. As análises mostram que, no caso de 2% dos pacientes magros, podem ser observadas comorbidades, principalmente câncer, insuficiência cardíaca, desnutrição ou disfunção de múltiplos órgãos. Além disso, esses pacientes eram muito mais velhos do que seus indivíduos com peso normal ou obesos¹⁰³.

No caso de pacientes idosos e em condição geralmente fraca, os resultados clínicos após eventos coronários provaram ser piores, independentemente do sucesso da reperfusão¹⁰⁴. Idade avançada e fatores comórbidos geralmente resultam em perda de peso corporal¹⁰⁵. Na obesidade, o nível aumentado de lipoproteínas séricas pode neutralizar toxinas bacterianas e citocinas circulantes¹⁰⁶. O baixo nível de adiponectina e a resposta reduzida às catecolaminas também podem elevar as chances de sobrevivência¹⁰⁷. Além disso, no caso de pacientes obesos, as doenças cardiovasculares são geralmente diagnosticadas e tratadas mais cedo do que no caso de pacientes magros¹⁰⁸.

No caso de pacientes com sobrepeso e obesidade, a dose de medicação necessária no tratamento da doença cardiovascular é mais fácil de titular, considerando a hipertensão associada e os pacientes obesos também aderem melhor ao regime do que indivíduos com peso normal. Uma possível explicação do paradoxo da obesidade é que, em pacientes críticos, a gordura mobilizada do excesso de tecido adiposo fornece energia e evita a perda de tecido magro de forma mais eficiente do que os nutrientes exógenos¹⁰⁹.

Na IC ocorre uma remodelação metabólica cardíaca, a oxidação dos ácidos graxos é prejudicada e a captação de glicose e a glicólise aumentam. O desequilíbrio metabólico entre maior demanda energética e disponibilidade de substrato e menor capacidade oxidativa e disponibilidade de cofatores (carnitina e CoA) leva ao acúmulo de intermediários, que prejudicam a função cardíaca, e os substratos divergem para vias de

sinalização lipotóxicas¹¹⁰. Alterações na dinâmica mitocondrial, capacidade respiratória e síntese de ATP desempenham um papel importante no déficit crônico de energia cardíaca observado na IC¹¹¹. A utilização aprimorada de ácidos graxos por meio de modificação dietética melhora significativamente a fragmentação mitocondrial e a disfunção cardíaca¹¹².

De acordo com teorias que buscam explicar o paradoxo da obesidade, os pacientes obesos têm vasos sanguíneos maiores e no decorso da ICP, resultados piores são obtidos no caso de pacientes com vasos sanguíneos estreitados^{113,114}. A medicação antitrombótica é geralmente administrada em doses padrão, em vez de ajustada ao peso corporal, portanto a dose pode ser muito alta para pacientes com peso normal e magros, o que pode resultar em complicações hemorrágicas e isso, por sua vez, também pode contribuir para maior mortalidade¹¹⁵.

De acordo com outras opiniões, a maior força muscular associada a um IMC mais elevado tem um efeito favorável na chamada aptidão cardiorrespiratória^{116,117}. O consumo máximo de oxigênio (VO₂) é um preditor positivo de maior sobrevida entre pacientes com IC. Na análise multivariada usando VO₂, o papel protetor do IMC para a sobrevivência desaparece¹¹⁸. O paradoxo de sobrevivência do IMC também desaparece em pacientes diabéticos com IC¹¹⁹. Esses resultados apoiam o poder prognóstico superior do pico de consumo de oxigênio e diabetes em comparação à obesidade, o que atenua o fenômeno do paradoxo da obesidade¹²⁰.

Segundo a hipótese endotoxina-lipoproteína, pacientes obesos apresentam níveis mais elevados de colesterol e lipoproteínas, o que reduz a concentração de agentes inflamatórios, podendo assim ter efeito anti-inflamatório e provavelmente também protetor de arritmia. A observação de que o acúmulo de gordura no miocárdio aumenta a densidade dos receptores TNF- α I e II, facilitando assim o desenvolvimento de um ambiente antiarritmogênico, pode, ao mesmo tempo, servir como uma possível explicação para o desenvolvimento do paradoxo da obesidade¹²¹.

6. RECOMENDAÇÕES ATUAIS E DIREÇÕES FUTURAS

As diretrizes da European Society of Cardiology (ESC) reforçam a importância do diagnóstico e tratamento eficazes da obesidade na prevenção de DCV na prática clínica, além de recomendarem uma avaliação abrangente para pessoas com sobrepeso/obesidade, visando examinar o risco de sequelas relacionadas à adiposidade, incluindo hipertensão, dislipidemia, resistência à insulina, inflamação sistêmica, declínio da função renal e desenvolvimento de DM2¹²².

Novas descobertas na gestão da adiposidade e do risco CV deverão resultar em terapias combinadas, que abrangem cirurgia, farmacoterapia e intervenções no estilo de vida. Programas estruturados abrangentes são considerados benéficos, recorrendo à experiência de equipes multidisciplinares, que incluem psicólogos, nutricionistas, clínicos

gerais/médicos de família, cardiologistas, especialistas em medicina da obesidade e cirurgões bariátricos¹²².

Uma análise sistemática de 19 diretrizes internacionais baseadas em evidências concluiu que a adiposidade deve ser tratada como uma condição crônica. Programas abrangentes de estilo de vida são favorecidos, juntamente com terapias de apoio comportamental, e a cirurgia bariátrica deve ser oferecida a pessoas com IMC ≥ 35 kg/m² e fatores de risco CV adicionais que não conseguiram obter perda de peso significativa por meio de dieta, de atividade física e/ou da farmacoterapia¹²³.

Uma revisão científica recente da American Heart Association (AHA) recomendou o investimento em ensaios clínicos randomizados para avaliar a eficácia do estilo de vida e das intervenções dietéticas, assim como o desenvolvimento de estratégias eficazes para melhorar os resultados funcionais para pessoas com sobrepeso/obesidade por meio da prevenção primária, manutenção do peso e do tratamento³⁸. Os ensaios que avaliam a eficácia de várias farmacoterapias na redução de complicações cardiometabólicas ou cardiorrenais relacionadas com a obesidade também estão auxiliando a identificar potenciais mecanismos para a doença e a fornecer possíveis opções de tratamento⁹⁴.

Considera-se que para criar um ambiente que realmente apoie as pessoas com sobrepeso/obesidade na abordagem do seu risco cardiovascular é necessária uma mudança fundamental em relação às políticas públicas e à regulamentação de indústrias, como, por exemplo, o setor alimentar, fundamentais para impulsionar a epidemia global de obesidade. Em alinhamento com a Ottawa Charter of Health Promotion, a construção de políticas públicas saudáveis é um pilar importante para a prevenção primordial da obesidade¹²⁵. Recomenda-se também a criação de um tratado internacional, com seriedade semelhante a Framework Convention on Tobacco Control da OMS, para abordar um problema de saúde pública global que ameaça tanto os países desenvolvidos como os em desenvolvimento¹²⁶.

7. PLANO DE AÇÃO DA WORLD HEART FEDERATION (WHF) E WORLD OBESITY FEDERATION (WOF)

Esse plano de ação visa ajudar a identificar e reduzir o risco de DCV e mortalidade relacionadas com a obesidade. A WHF e a WOF reconhecem a diversidade dos sistemas de saúde em todo o mundo e a implementação destas recomendações deve ser adaptada de acordo com a disponibilidade de recursos e serviços locais^{38,94,126,127}.

1. Evidências sugerem que a obesidade é um dos principais contribuintes para as DCV por meio de mecanismos diretos e indiretos. Por isso, é necessário implementar estratégias eficazes para prevenir a obesidade em nível populacional e para apoiar as

- pessoas que vivem com sobrepeso/obesidade e risco de DCV ou DCV existente a perder peso e manter um peso mais saudável.
2. Dada a variedade de evidências que ligam a DCV à obesidade, a avaliação do risco CV e estratégias agressivas para a redução do risco entre aqueles que vivem com excesso de peso/obesidade devem ajudar a reduzir a carga de morbidade e mortalidade CV neste grupo.
 3. Embora as respostas individuais variem amplamente, as mudanças no estilo de vida, como, por exemplo, nutrição saudável, atividade física aeróbica e de resistência de rotina, geralmente proporcionam uma perda de peso modesta e (mesmo independente da perda de peso) benefícios CV a longo prazo. O encaminhamento para aconselhamento dietético ou nutricional e/ou de atividade física pode ser considerado para aqueles com sobrepeso/obesidade e risco cardiovascular ou DCV que estejam interessados ou receptivos ao tratamento.
 4. Os potenciais benefícios das opções de tratamento farmacológico (por exemplo, AR do GLP-1) podem ser discutidos juntamente com as mudanças do estilo de vida com os indivíduos apropriados, em linha com as evidências atuais e emergentes nesta área em rápida evolução. Em particular, as evidências de ensaios CV em andamento podem ser relevantes para informar futuras abordagens de prescrição e tratamento para pessoas com sobrepeso/obesidade e DCV.
 5. Foi demonstrado que a cirurgia bariátrica promove a perda de peso, reduz os fatores de risco CV e diminui o risco geral de DCV. Os profissionais de saúde devem discutir o encaminhamento para serviços de cirurgia bariátrica apropriados com pessoas com obesidade grave (em geral, pessoas com IMC >35 kg/m² com DCV estabelecida ou IMC >40 kg /m²).
 6. A avaliação da gordura corporal, RCQ ou CC é recomendada para pessoas em reabilitação cardíaca para identificar aquelas que têm excesso de adiposidade total ou visceral e são suscetíveis a se beneficiarem de uma investigação mais aprofundada relativa ao risco CV (por exemplo, avaliação de lípidos). Existem casos em que a adiposidade total e central não é detectada em indivíduos com IMC relativamente baixo.
 7. As futuras opções de tratamento para a obesidade têm o potencial de proporcionar uma perda de peso substancial e sustentada e proporcionar uma oportunidade para esclarecer o impacto da redução intencional de peso no risco CV e na mortalidade. Porém, os médicos devem diagnosticar a obesidade em pessoas com DCV ou em risco de DCV, para melhor permitir uma abordagem centrada no paciente e maximizar as hipóteses de atingir um peso corporal saudável e reduzir o risco de DCV.

8. REFERÊNCIAS

1. World Health Organization. Cardiovascular diseases (CVDs) factsheet. Disponível em: [https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/cardiovascular-diseases-\(cvds\)](https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/cardiovascular-diseases-(cvds)).
2. World Health Organization. Obesity and overweight factsheet. Disponível em: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight>.
3. NCD Risk Factor Collaboration (NCD-RisC). Trends in adult body-mass index in 200 countries from 1975 to 2014: a pooled analysis of 1698 population-based measurement studies with 19.2 million participants. *Lancet*. 2016;387:1377-1396.
4. NCD Risk Factor Collaboration (NCD-RisC). Worldwide trends in body-mass index, underweight, overweight, and obesity from 1975 to 2016: a pooled analysis of 2416 population-based measurement studies in 128.9 million children, adolescents, and adults. *Lancet*. 2017;390:2627-2642.
5. NCD Risk Factor Collaboration (NCD-RisC). Rising rural body-mass index is the main driver of the global obesity epidemic in adults. *Nature*. 2019;569:260-264.
6. Fekri N, Khaloo P, Ramezankhani A, Mansournia MA, Azizi F, Hadaegh F. Association of body mass index with life expectancy with and without cardiovascular disease. *Int J Obes*. 2020;44:195-203.
7. Lechner K, Lechner B, Crispin A, Schwarz PEH, Bibra H von. Waist-to-height ratio and metabolic phenotype compared to the Matsuda index for the prediction of insulin resistance. *Sci Rep*. 2021;11:8224.
8. van Dis I, Kromhout D, Geleijnse JM, Boer JM, Verschuren WM. Body mass index and waist circumference predict both 10-year nonfatal and fatal cardiovascular disease risk: study conducted in 20 000 Dutch men and women aged 20–65 years. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil*. 2009;16:729-734.

9. Fekri N, Khaloo P, Ramezankhani A, Mansournia MA, Azizi F, Hadaegh F. Association of body mass index with life expectancy with and without cardiovascular disease. *Int J Obes.* 2020;44:195-203.
10. Piqueras P, Ballester A, Durá-Gil JV, Martínez-Hervas S, Redón J, Real JT. Anthropometric indicators as a tool for diagnosis of obesity and other health risk factors: a literature review. *Front Psychol.* 2021;12:631179.
11. Aune D, Sen A, Prasad M, Norat T, Janszky I, Tonstad S, Romundstad P, Vatten LJ. BMI and all-cause mortality: systematic review and non-linear dose-response meta-analysis of 230 cohort studies with 3.74 million deaths among 30.3 million participants. *BMJ.* 2016:i2156.
12. Global BMI Mortality Collaboration, di Angelantonio E, Bhupathiraju S, et al. Body-mass index and all-cause mortality: individual-participant-data meta-analysis of 239 prospective studies in four continents. *Lancet.* 2016;388:776-786.
13. Prospective Studies Collaboration. Body-mass index and cause-specific mortality in 900 000 adults: collaborative analyses of 57 prospective studies. *Lancet.* 2009;373:1083-1096.
14. Peto R, Whitlock G, Jha P. Effects of obesity and smoking on U.S. life expectancy. *N Engl J Med.* 2010;362:855–856.
15. Grover SA, Kaouache M, Rempel P, Joseph L, Dawes M, Lau DCW, Lowensteyn I. Years of life lost and healthy life-years lost from diabetes and cardiovascular disease in overweight and obese people: a modelling study. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2015; 3:114–122.
16. Csige I, Ujvárosy D, Szabó Z, Lőrincz I, Paragh G, Harangi M, Somodi S. The impact of obesity on the cardiovascular system. *J Diabetes Res.* 2018;2018:3407306.
17. Sun Y-Q, Burgess S, Staley JR, Wood AM, Bell S, Kaptoge SK, Guo Q, Bolton TR, Mason AM, Butterworth AS, Angelantonio E di, Vie GÅ, Bjørngaard JH, Kinge JM, Chen Y, Mai X- M. Body mass index and all cause mortality in HUNT and UK biobank studies: linear and non-linear Mendelian randomisation analyses. *BMJ.* 2019;364:l1042.

18. Larsson SC, Bäck M, Rees JMB, Mason AM, Burgess S. Body mass index and body composition in relation to 14 cardiovascular conditions in UK biobank: a Mendelian randomization study. *Eur Heart J*. 2020;41:221-226.
19. Fall T, Mendelson M, Speliotes EK. Recent advances in human genetics and epigenetics of adiposity: pathway to precision medicine? *Gastroenterology*. 2017; 152:1695-1706.
20. Patel L, Alicandro G, la Vecchia C. Dietary approaches to stop hypertension (DASH) diet and associated socio-economic inequalities in the UK. *Br J Nutr*. 2020;124:1076-1085.
21. Li B, Leung JCK, Chan LYY, Yiu WH, Tang SCW. A global perspective on the crosstalk between saturated fatty acids and toll-like receptor 4 in the etiology of inflammation and insulin resistance. *Prog Lipid Res*. 2020;77:101020.
22. Kojta I, Chaciska M, Blachnio-Zabielska A. Obesity, bioactive lipids, and adipose tissue inflammation in insulin resistance. *Nutrients*. 2020;12(5):1305.
23. Longo M, Zatterale F, Naderi J, Parrillo L, Formisano P, Raciti GA, et al. Adipose tissue dysfunction as determinant of obesity-associated metabolic complications. *Int J Mol Sci*. 2019;20(9):2358.
24. Unamuno X, Gómez-Ambrosi J, Rodríguez A, Becerril S, Frühbeck G, Catalán V. Adipokine dysregulation and adipose tissue inflammation in human obesity. *Eur J Clin Invest*. 2018;48(9):e12997.
25. Tuomilehto J, Lindström J, Eriksson JG, Valle TT, Hämäläinen H, Ilanne-Parikka P, et al. Prevention of type 2 diabetes mellitus by changes in lifestyle among subjects with impaired glucose tolerance. *N Engl J Med*. 2001;344(18):1343-1350.
26. Knowler WC, Barrett-Connor E, Fowler SE, Hamman RF, Lachin JM, Walker EA, et al. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. *N Engl J Med*. 2002;346(6):393-403.
27. Jonk AM, Houben AJ, de Jongh RT, Sernè EH, Schaper NC, Stehouwer CD. Microvascular dysfunction in obesity: a potential mechanism in the

pathogenesis of obesity-associated insulin resistance and hypertension. *Physiology (Bethesda)*. 2007;22:252-260.

28. Kotsis V, Stabouli S, Bouldin M, Low A, Toumanidis S, Zakopoulos N. Impact of obesity on 24-hour ambulatory blood pressure and hypertension. *Hypertension*. 2005;45:602-607.

29. Vasan RS, Larson MG, Leip EP, Kannel WB, Levy D. Assessment of frequency of progression to hypertension in non-hypertensive participants in the Framingham Heart Study: a cohort study. *Lancet*. 2001;358(9294):1682-1686.

30. Rahmouni K, Correia ML, Haynes WG, Mark AL. Obesity-associated hypertension: new insights into mechanisms. *Hypertension*. 2005;45(1):9-14.

31. Kotsis V, Nilsson P, Grassi G, Mancia G, Redon J, Luft F, et al. New developments in the pathogenesis of obesity-induced hypertension. *J Hypertens*. 2015;33:1499-1508.

32. Aroor R, Jia G, Sowers JR. Cellular mechanisms underlying obesity-induced arterial stiffness. *Am J Physiol Integr Comp Physiol*. 2018;314:R387-398.

33. Kotsis V, Stabouli S, Papakatsika S, et al. Mechanisms of obesity-induced hypertension. *Hypertens Res*. 2010;33:386-393.

34. Seravalle G, Grassi G. Obesity and hypertension. *Pharmacol Res*. 2017;122:1-7.

35. Kotsis V, Jordan J, Micic D, Finer N, Leitner DR, Toplak H, et al. Obesity and cardiovascular risk: a call for action from the European Society of Hypertension Working Group of Obesity, Diabetes and the High-Risk Patient and European Association for the Study of Obesity: Part A: Mechanisms of obesity-induced hypertension, diabetes and dyslipidemia and practice guidelines for treatment. *J Hypertens*. 2018;36(7):1427-1440.

36. Koliaki C, Liatis S, Kokkinos A. Obesity and cardiovascular disease: revisiting an old relationship. *Metab Clin Exp*. 2019;92:98-107.

37. Rychter AM, Ratajczak AE, Zawada A, Dobrowolska A, Krela-Kaz'mierczak I. Non-Systematic review of diet and nutritional risk factors of cardiovascular disease in obesity. *Nutrients*. 2020;12(3):814.
38. Powell-Wiley TM, Poirier P, Burke LE, Després J-P, Gordon-Larsen P, Lavie CJ, et al. Obesity and cardiovascular disease: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2021;143(21):e984-e1010.
39. Lavie CJ, Milani RV, Ventura HO. Obesity and cardiovascular disease: risk factor, paradox, and impact of weight loss. *J Am Coll Cardiol*. 2009;53(21):1925-1932.
40. Coutinho T, Goel K, Corrêa de Sá D, Kragelund C, Kanaya AM, Zeller M, et al. Central obesity and survival in subjects with coronary artery disease: a systematic review of the literature and collaborative analysis with individual subject data. *J Am Coll Cardiol*. 2011;57:1877-1886.
41. Nicklas BJ, Penninx BW, Cesari M, Kritchevsky SB, Newman AB, Kanaya AM, et al. Association of visceral adipose tissue with incident myocardial infarction in older men and women: the Health, Aging and Body Composition Study. *Am J Epidemiol*. 2004;160:741-749.
42. Reis JP, Loria CM, Lewis CE, Powell-Wiley TM, Wei GS, Carr JJ, et al. Association between duration of overall and abdominal obesity beginning in young adulthood and coronary artery calcification in middle age. *JAMA*. 2013;310:280-288.
43. Neeland IJ, Poirier P, Després JP. Cardiovascular and metabolic heterogeneity of obesity: clinical challenges and implications for management. *Circulation*. 2018;137:1391-1406.
44. Piché ME, Poirier P. Obesity, ectopic fat and cardiac metabolism. *Expert Rev Endocrinol Metab*. 2018;13:213-221.
45. Shah RV, Anderson A, Ding J, Budoff M, Rider O, Petersen SE, et al. Pericardial, but not hepatic, fat by CT is associated with CV outcomes and structure: the Multiethnic Study of Atherosclerosis. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2017;10(9):1016-1027.

46. Bogers RP, Bemelmans WJ, Hoogenveen RT, Boshuizen HC, Woodward M, Knekt P, et al. Association of overweight with increased risk of coronary heart disease partly independent of blood pressure and cholesterol levels: a meta-analysis of 21 cohort studies including more than 300,000 persons. *Arch Intern Med.* 2007;167:1720-1728.
47. Abed HS, Samuel CS, Lau DH, Kelly DJ, Royce SG, Alasady M, et al. Obesity results in progressive atrial structural and electrical remodeling: implications for atrial fibrillation. *Heart Rhythm.* 2013;10:90-100.
48. Savji N, Meijers WC, Bartz TM, Bhambhani V, Cushman M, Naylor M, et al. The association of obesity and cardiometabolic traits with incident HFpEF and HFrEF. *JACC Heart Fail.* 2018;6(8):701-709.
49. Volpe M, Rubattu S, Burnett J Jr. Natriuretic peptides in cardiovascular diseases: current use and perspectives. *Eur Heart J.* 2014;35(7):419-425.
50. Neeland IJ, Winders BR, Ayers CR, Das SR, Chang AY, Berry JD, et al. Higher natriuretic peptide levels associate with a favorable adipose tissue distribution profile. *J Am Coll Cardiol.* 2013;62(8):752-760.
51. Kenchaiah S, Pocock SJ, Wang D, Finn PV, Zornoff LA, Skali H, et al. Body mass index and prognosis in patients with chronic heart failure: insights from the Candesartan in Heart Failure: Assessment of Reduction in Mortality and Morbidity (CHARM) program. *Circulation.* 2007;116(6):627-636.
52. Ntinopoulou P, Ntinopoulou E, Papathanasiou IV, Fradelos EC, Kotsiou O, Roussas N, et al. Obesity as a risk factor for venous thromboembolism recurrence: a systematic review. *Medicina (Kaunas).* 2022;58(9):1290.
53. Pathak RK, Mahajan R, Lau DH, Sanders P. The implications of obesity for cardiac arrhythmia mechanisms and management. *Can J Cardiol.* 2015;31:203-210.
54. Young T, Peppard PE, Taheri S. Excess weight and sleep-disordered breathing. *J Appl Physiol.* 2005;99:1592-1599.
55. Musso G, Cassader M, Olivetti C, Rosina F, Carbone G, Gambino R. Association of obstructive sleep apnea with the presence and severity of non-

alcoholic fatty liver disease: A systematic review and meta-analysis. *Obes Rev.* 2013;14(5):417-431.

56. Tishler PV, Larkin EK, Schluchter MD, Redline S. Incidence of sleep-disordered breathing in an urban adult population: the relative importance of risk factors in the development of sleep-disordered breathing. *JAMA.* 2003;289(17):2230-2237.

57. Yeghiazarians Y, Jneid H, Tietjens JR, Redline S, Brown DL, El-Sherif N, et al. Obstructive sleep apnea and cardiovascular disease: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation.* 2021;144(3):e56-67.

58. Samad F, Ruf W. Inflammation, obesity, and thrombosis. *Blood.* 2013;122(20):3415-3422.

59. Blokhin IO, Lentz SR. Mechanisms of thrombosis in obesity. *Curr Opin Hematol.* 2013;20(5):437-444.

60. Eichinger S, Hron G, Bialonczyk C, Hirshl M, Minar E, Wagner O, et al. Overweight, obesity and the risk of recurrent venous thromboembolism. *Arch Intern Med.* 2008;168:1678-1683.

61. Ayinapudi K, Singh T, Motwani A, Le Jemtel TH, Oparil S. Obesity and pulmonary hypertension. *Curr Hypertens Rep.* 2018;20(12):99.

62. Khan MA, Moverley Smith JE. "Covibesity," a new pandemic. *Obes Med.* 2020;19:100282.

63. Simonnet A, Chetboun M, Poissy J, Raverdy V, Noulette J, Duhamel A, et al. High prevalence of obesity in severe acute respiratory syndrome coronavirus-2 (SARS-CoV-2) requiring invasive mechanical ventilation. *Obesity.* 2020;28:1195-1199.

64. Lighter J, Phillips M, Hochman S, Sterling S, Johnson D, Francois F, et al. Obesity in patients younger than 60 years is a risk factor for COVID-19 hospital admission. *Clin Infect Dis.* 2020;71:896-897.

65. Gazzaruso C, Paolozzi E, Valenti C, Brocchetta M, Naldani D, Grignani C, et al. Association between antithrombin and mortality in patients with COVID-19: A possible link with obesity. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2020;30:1914-1919.
66. Cuspidi C, Rescaldani M, Sala C, Grassi G. Left ventricular hypertrophy and obesity: a systematic review and meta-analysis of echocardiographic studies. *J Hypertens.* 2014;32(1):16-25.
67. Rocha IEGM, Victor EG, Braga MC, Silva OB, Becker MMC. Echocardiography evaluation for asymptomatic patients with severe obesity. *Arq Bras Cardiol.* 2007;88(1):52-58.
68. Nagueh SF, Appleton CP, Gillebert TC, et al. Recommendations for the evaluation of left ventricular diastolic function by echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr.* 2009;22(2):107-133.
69. Di Bello V, Fabiani I, Conte L, et al. New echocardiographic techniques in the evaluation of left ventricular function in obesity. *Obesity (Silver Spring).* 2013;21(5):881-892.
70. Tumuklu MR, Etikan I, Kisacik B, Kayikcioglu M. Effect of obesity on left ventricular structure and myocardial systolic function: assessment by tissue Doppler imaging and strain/strain rate imaging. *Echocardiography.* 2007;24(8):802-809.
71. Holland MR, Wallace KD, Miller JG. Potential relationships among myocardial stiffness, the measured level of myocardial backscatter ("image brightness"), and the magnitude of the systematic variation of backscatter (cyclic variation) over the heart cycle. *J Am Soc Echocardiogr.* 2004;17(11):1131-1137.
72. Wickline SA, Thomas LJ 3rd, Miller JG, Sobel BE, Perez JE. A relationship between ultrasonic integrated backscatter and myocardial contractile function. *J Clin Invest.* 1985;76(6):2151-2160.
73. Edvardsen T, Gerber BL, Garot J, Bluemke DA, Lima JA, Smiseth OA. Quantitative assessment of intrinsic regional myocardial deformation by Doppler strain rate echocardiography in humans: validation against three-

dimensional tagged magnetic resonance imaging. *Circulation*. 2002;106(1):50-56.

74. Lang RM, Badano LP, Tsang W, et al. EAE/ASE recommendations for image acquisition and display using three-dimensional echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr*. 2012;25(1):3-46.

75. el-Gamal A, Gallagher D, Nawras A, et al. Effects of obesity on QT, RR, and QTc intervals. *Am J Cardiol*. 1995;75(14):956-959.

76. Mshui ME, Saikawa T, Ito K, Hara M, Sakata T. QT interval and QT dispersion before and after diet therapy in patients with simple obesity. *Proc Soc Exp Biol Med*. 1999;220(3):133-138.

77. Lubinski A, Kornacewicz-Jach Z, Wnuk-Wojnar AM, et al. The terminal portion of the T wave: a new electrocardiographic marker of risk of ventricular arrhythmias. *Pacing Clin Electrophysiol*. 2000;23(11):1957-1959.

78. Shimizu M, Ino H, Okeie K, et al. T-peak to T-end interval may be a better predictor of high-risk patients with hypertrophic cardiomyopathy associated with a cardiac troponin I mutation than QT dispersion. *Clin Cardiol*. 2002;25(7):335-339.

79. Yamaguchi M, Shimizu M, Ino H, et al. T wave peak-to-end interval and QT dispersion in acquired long QT syndrome: a new index for arrhythmogenicity. *Clin Sci (Lond)*. 2003;105(6):671-676.

80. Braschi A, Abrignani MG, Francavilla VC, Francavilla G. Novel Electrocardiographic Parameters of Altered Repolarization in Uncomplicated Overweight and Obesity. *Obesity (Silver Spring)*. 2010;19(4):875-881.

81. Wadden TA, Webb VL, Moran CH, Bailer BA. Lifestyle modification for obesity. *Circulation*. 2012;125:1157-1170.

82. Purcell K, Sumithran P, Prendergast LA, Bouniu CJ, Delbridge E, Proietto J. The effect of rate of weight loss on long-term weight management: a randomised controlled trial. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2014;2:954-962.

83. Semlitsch T, Stigler FL, Jeitler K, Horvath K, Siebenhofer A. Management of overweight and obesity in primary care—a systematic overview of international evidence-based guidelines. *Obes Rev.* 2019;20:1218-1230.
84. Li G, Zhang P, Wang J, Gong Q, Gregg EW, Yang W, et al. Cardiovascular mortality, all-cause mortality, and diabetes incidence after lifestyle intervention for people with impaired glucose tolerance in the Da qing diabetes prevention study: a 23-year follow-up study. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2014;2:474-480.
85. Estruch R, Ros E, Salas-Salvadó J, Covas M-I, Corella D, Arós F, et al. Primary prevention of cardiovascular disease with a Mediterranean diet supplemented with extra-virgin olive oil or nuts. *N Engl J Med.* 2018;378:e34.
86. Look AHEAD Research Group. Association of the magnitude of weight loss and changes in physical fitness with long-term cardiovascular disease outcomes in overweight or obese people with type 2 diabetes: a post-hoc analysis of the Look AHEAD randomised clinical trial. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2016;4:913-921.
87. Gepner Y, Shelef I, Schwarzfuchs D, Zelicha H, Tene L, Yaskolka Meir A, et al. Effect of distinct lifestyle interventions on mobilization of fat storage pools: CENTRAL magnetic resonance imaging randomized controlled trial. *Circulation.* 2018;137:1143-1157.
88. Ge L, Sadeghirad B, Ball GDC, da Costa BR, Hitchcock CL, Svendrovski A, et al. Comparison of dietary macronutrient patterns of 14 popular named dietary programmes for weight and cardiovascular risk factor reduction in adults: systematic review and network meta-analysis of randomised trials. *BMJ.* 2020:m696.
89. Harris L, Hamilton S, Azevedo LB, Olajide J, de Brún C, Waller G, Whittaker V, Sharp T, Lean M, Hankey C, Ells L. Intermittent fasting interventions for treatment of overweight and obesity in adults. *JBIC Database System Rev Implement Rep.* 2018;16: 507-547.
90. Bessesen DH, van Gaal LF. Progress and challenges in anti-obesity pharmacotherapy. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2018;6:237-248.

91. VIVUS Inc. QSYMIA (phentermine and topiramate extended-release). Disponível em: www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2012/022580Orig1s000LBL.pdf.
92. Shin JH, Gadde KM. Clinical utility of phentermine/topiramate (Qsymia™) combination for the treatment of obesity. *Diabetes Metab Syndr Obes.* 2013;6:131-139.
93. Garvey WT, Birkenfeld AL, Dicker D, Mingrone G, Pedersen SD, Satyrganova A, et al. Efficacy and safety of liraglutide 3.0 mg in individuals with overweight or obesity and type 2 diabetes treated with basal insulin: the SCALE insulin randomized controlled trial. *Diabetes Care.* 2020;43:1085-1093.
94. Wilding JPH, Jacob S. Cardiovascular outcome trials in obesity: a review. *Obes Rev.* 2021;22:e13112.
95. Wadden TA, Bailey TS, Billings LK, Davies M, Frias JP, Koroleva A, et al. Effect of subcutaneous semaglutide vs placebo as an adjunct to intensive behavioral therapy on body weight in adults with overweight or obesity. *JAMA.* 2021;325:1403.
96. Rubino D, Abrahamsson N, Davies M, Hesse D, Greenway FL, Jensen C, et al. Effect of continued weekly subcutaneous semaglutide vs placebo on weight loss maintenance in adults with overweight or obesity. *JAMA.* 2021;325:1414-1425.
97. Oyama K, Raz I, Cahn A, Kuder J, Murphy SA, Bhatt DL, et al. Obesity and effects of dapagliflozin on cardiovascular and renal outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus in the DECLARE–TIMI 58 trial. *Eur Heart J.* 2022;43:2958-2967.
98. European Medicines Agency. Summary of opinion — Forxiga (dapagliflozin). https://www.ema.europa.eu/en/documents/smop/chmp-post-authorisation-summary-positive-opinion-forxiga-ws-1737_en.pdf

99. Williams DM, Nawaz A, Evans M. Sodium-glucose co-transporter 2 (SGLT2) inhibitors: are they all the same? A narrative review of cardiovascular outcome trials. *Diabetes Ther.* 2021;12:55-70.
100. Singh P, Subramanian A, Adderley N, Gokhale K, Singhal R, Bellary S, et al. Impact of bariatric surgery on cardiovascular outcomes and mortality: a population-based cohort study. *Br J Surg.* 2020;107:432-442.
101. Moussa O, Ardissino M, Heaton T, Tang A, Khan O, Ziprin P, et al. Effect of bariatric surgery on long-term cardiovascular outcomes: a nationwide nested cohort study. *Eur Heart J.* 2020;41:2660-2667.
102. Liakopoulos V, Franzén S, Svensson A-M, Sattar N, Miftaraj M, Björck S, et al. Renal and cardiovascular outcomes after weight loss from gastric bypass surgery in type 2 diabetes: cardiorenal risk reductions exceed atherosclerotic benefits. *Diabetes Care.* 2020;43:1276-1284.
103. Gruberg L, Weissman NJ, Waksman R, et al. The impact of obesity on the short-term and long-term outcomes after percutaneous coronary intervention: the obesity paradox? *J Am Coll Cardiol.* 2002;39(4):578-584.
104. Holmes DR Jr, White HD, Pieper KS, Ellis SG, Califf RM, Topol EJ. Effect of age on outcome with primary angioplasty versus thrombolysis. *J Am Coll Cardiol.* 1999;33(2):412-419.
105. Calle EE, Thun MJ, Petrelli JM, Rodriguez C, Heath CW Jr. Body-mass index and mortality in a prospective cohort of U.S. adults. *N Engl J Med.* 1999;341(15):1097-1105.
106. Lavie CJ, Ventura HO. Weighing in on obesity and the obesity paradox in heart failure. *J Card Fail.* 2011;17(5):381-383.
107. Kistorp C, Faber J, Galatius S, et al. Plasma adiponectin, body mass index, and mortality in patients with chronic heart failure. *Circulation.* 2005;112(12):1756-1762.
108. O'Donovan G, Owen A, Kearney EM, et al. Cardiovascular disease risk factors in habitual exercisers, lean sedentary men and abdominally obese sedentary men. *Int J Obes (Lond).* 2005;29(9):1063-1069.

109. Goossens C, Marques MB, Derde S, et al. Premorbid obesity, but not nutrition, prevents critical illness-induced muscle wasting and weakness. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*. 2017;8(1):89-101.
110. De Rosa M, Gambardella J, Shu J, Santulli G. Dietary fat is a key determinant in balancing mitochondrial dynamics in heart failure: a novel mechanism underlying the obesity paradox. *Cardiovasc Res*. 2018;114(7):925-927.
111. Gambardella J, Trimarco B, Iaccarino G, Santulli G. New insights in cardiac calcium handling and excitation-contraction coupling. *Adv Exp Med Biol*. 2018;1067:373-385.
112. Guo Y, Wang Z, Qin X, et al. Enhancing fatty acid utilization ameliorates mitochondrial fragmentation and cardiac dysfunction via rebalancing optic atrophy 1 processing in the failing heart. *Cardiovasc Res*. 2018;114(7):979-991.
113. Schunkert H, Harrell L, Palacios IF. Implications of small reference vessel diameter in patients undergoing percutaneous coronary revascularization. *J Am Coll Cardiol*. 1999;34(1):40-48.
114. Foley DP, Melkert R, Serruys PW. Influence of coronary vessel size on renarrowing process and late angiographic outcome after successful balloon angioplasty. *Circulation*. 1994;90(3):1239-1251.
115. Powell BD, Lennon RJ, Lerman A, et al. Association of body mass index with outcome after percutaneous coronary intervention. *Am J Cardiol*. 2003;91(4):472-476.
116. Artero EG, Lee DC, Lavie CJ, et al. Effects of muscular strength on cardiovascular risk factors and prognosis. *J Cardiopulm Rehabil Prev*. 2012;32(6):351-358.
117. Clark AL. Tipping the scales toward fitness as a key modifier of the obesity paradox in heart failure. *Eur J Heart Fail*. 2016;18(5):554-555.

118. Piepoli MF, Corrà U, Veglia F, et al. Exercise tolerance can explain the obesity paradox in patients with systolic heart failure: data from the MECKI Score Research Group. *Eur J Heart Fail.* 2016;18(5):545-553.
119. Zamora E, Lupón J, Enjuanes C, et al. No benefit from the obesity paradox for diabetic patients with heart failure. *Eur J Heart Fail.* 2016;18(7):851-858.
120. Piepoli MF. Obesity in heart failure: is it time to rethink the paradox? *Eur J Heart Fail.* 2017;19(12):1736.
121. Lee SH, Chen YC, Chen YJ, et al. Tumor necrosis factor- α alters calcium handling and increases arrhythmogenesis of pulmonary vein cardiomyocytes. *Life Sci.* 2007;80(19):1806-1815.
122. Visseren FLJ, Mach F, Smulders YM, Carballo D, Koskinas KC, Bäck M, Benetos A, et al, ESC Scientific Document Group. 2021 ESC guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *G Ital Cardiol.*2022; 23:e3-e115.
123. Semlitsch T, Stigler FL, Jeitler K, Horvath K, Siebenhofer A. Management of overweight and obesity in primary care—a systematic overview of international evidence-based guidelines. *Obes Rev.* 2019;20:1218-1230.
124. World Health Organization. Ottawa Charter of Health Promotion. Disponível em: www.euro.who.int/__data/assets/pdf_file/0004/129532/Ottawa_Charter.
125. World Health Organization. WHO Framework Convention on Tobacco Control. Disponível em: <https://fctc.who.int/who-fctc/overview>.
126. Bays HE, Taub PR, Epstein E, Michos ED, Ferraro RA, Bailey AL, Kelli HM, Ferdinand KC, Echols MR, Weintraub H, Bostrom J, Johnson HM, Hoppe KK, Shapiro MD, German CA, Virani SS, Hussain A, Ballantyne CM, Agha AM, Toth PP. Ten things to know about ten cardiovascular disease risk factors. *Am J Prev Cardiol.* 2021;5:100149.

127. Packer M. Disease-treatment interactions in the management of patients with obesity and diabetes who have atrial fibrillation: the potential mediating influence of epicardial adipose tissue. *Cardiovasc Diabetol.* 2019;18:121.

CAPÍTULO 4

A IMPORTÂNCIA DA AVALIAÇÃO PRÉ-OPERATÓRIA PARA A REALIZAÇÃO DE CIRURGIAS CARDIOVASCULARES

Amanda Castro Barroso Pinheiro;
Daniela Perri Siqueira;
Gabriela de Azevedo Kasper Martins;
Ivan Zardo;
Jael Andrea Rioja Gamboa;
Marcelo Monteiro Mota;
Roberta de Melo Coutinho Muniz Oliveira;
Thiago Librelon Pimenta

RESUMO

Os pacientes submetidos à cirurgia cardiovascular constituem uma população única com risco elevado de morte perioperatória e eventos cardíacos maiores. Estes riscos devem-se em parte à prevalência de aterosclerose difusa e comorbilidades associadas. Esse contexto ressalta a importância de uma avaliação cardíaca completa para avaliar DAC, IC, valvopatia e arritmias. O paciente, o cirurgião e o anestesiológico podem ser inicialmente informados sobre o risco da cirurgia por meio de índices de risco pré-operatórios. Na maioria dos casos, os medicamentos cardiovasculares crônicos, como aspirina, inibidores da ECA, BRA e betabloqueadores, devem ser continuados, mas a decisão deve ser individualizada de acordo com as circunstâncias de cada paciente. Idealmente, os inibidores P2Y12 devem ser mantidos antes da cirurgia, exceto em casos de implante de stent coronário recente, onde deve ser solicitada a opinião de especialistas. Apesar das complexidades, a adesão às orientações clínicas no período perioperatório se mostra fundamental para o benefício e sucesso do procedimento.

PALAVRAS-CHAVE: Cirurgia torácica. Procedimentos cirúrgicos cardiovasculares. Procedimentos cirúrgicos profiláticos. Doenças cardiovasculares. Uso de medicamentos.

1. RISCOS CIRÚRGICOS

Cerca de 313 milhões de procedimentos cirúrgicos importantes são realizados em todo o mundo todos os anos¹. Desde a década de 1970, a cirurgia vascular tem sido identificada como uma subpopulação com taxas desproporcionais de risco elevado. Esse risco persiste até hoje^{2,3}. Por exemplo, no estudo Vascular Events in Noncardiac Surgery Patient Cohort Evaluation (VISION), realizado com mais de 15.000 pacientes submetidos a grandes cirurgias não cardíacas, a cirurgia vascular foi um preditor de mortalidade em 30 dias⁶. É importante ressaltar que os riscos específicos do procedimento variam consideravelmente com base no local da operação, na abordagem utilizada e na urgência do procedimento⁵. Uma análise de cerca de 123.500 casos no banco de dados do National Surgical Quality Improvement Program (NSQIP) de 2007 a 2010 revelou o risco absoluto de morte dentro de 30 dias após uma grande cirurgia vascular é de 3%⁴.

Uma razão importante para o risco elevado em pacientes de cirurgia vascular é a carga de doença aterosclerótica. Muitos procedimentos cirúrgicos vasculares tratam de complicações de doença arterial periférica (DAP) ou doença cerebrovascular (DCV). A aterosclerose é o mecanismo fisiopatológico de ambas as entidades, assim como da doença arterial coronariana (DAC). A aterosclerose envolve placas que formam depósitos densos nas paredes arteriais e se expandem irreversivelmente, levando a um estreitamento do lúmen do vaso e à diminuição da complacência⁷.

Embora a aterosclerose não seja um processo regional, é definida de uma forma que a distingue entre DAC, DVC E DAP. Porém, devido a sua fisiopatologia compartilhada, se estabelece uma alta associação entre essas doenças⁷. No cenário não operatório, a DAP assintomática é relacionada a um aumento de 3 a 4 vezes no risco de DAC e DCV⁸, além de ser considerada um preditor de piores resultados após infarto do miocárdio (IM) e acidente vascular cerebral (AVC). Assim, a aterosclerose em múltiplos sistemas é indicativa da amplitude e da gravidade da doença^{9,10}.

Devido aos altos riscos da cirurgia vascular e ao fenótipo complexo dos pacientes submetidos a essas operações, é relevante realizar uma avaliação pré-operatória completa, com o objetivo de identificar possíveis problemas, garantir que o paciente esteja disposto e seja capaz de tolerar o procedimento com riscos associados, mitigar os riscos perioperatórios e facilitar o monitoramento pós-operatório adequado⁵.

Dada a influência das doenças cardiovasculares nos resultados da cirurgia vascular, é importante identificar os indivíduos em risco para garantir um tratamento adequado. Além disso, em indivíduos identificados como de muito alto risco, pode ser necessária uma discussão franca entre o paciente, o cirurgião e o anestesista sobre os riscos do procedimento, bem como sobre possíveis alternativas à cirurgia planejada⁵.

2. PREPARO PRÉ-OPERATÓRIO

No período que antecede a cirurgia cardíaca, é fundamental que o paciente reconheça a importância de sua participação nesse processo. Isso significa fornecer a ele informações suficientes para obter consentimento informado para a cirurgia, mas também uma discussão detalhada dos eventos previstos, a importância das intervenções pré-operatórias e as expectativas sobre a mobilização precoce e o retorno à função normal. Esta discussão oportuna e honesta é uma parte essencial da recuperação reforçada e depende da transferência consistente de informações de boa qualidade¹¹.

2.1 ANTES DA ATENÇÃO PRIMÁRIA

Muitos fatores de risco relacionados ao paciente podem ser alterados por mudanças de comportamento ou medicação antes do encaminhamento à atenção primária. Estes devem ser iniciados precocemente pelo médico responsável pelo encaminhamento (geralmente um cardiologista), com o médico de cuidados primários do paciente, desempenhando um papel ativo. A triagem inicial da aptidão para a cirurgia deve identificar fatores de risco, como diabetes ou hipertensão mal controlada, e fatores associados ao aumento de complicações, como anemia ou insuficiência renal. As mudanças comportamentais podem abordar a ingestão de álcool, o tabagismo e a má aptidão cardiorrespiratória. Ao estabelecer estes planos antecipadamente, pode-se aproveitar melhor o tempo entre o encaminhamento e a consulta ambulatorial¹².

2.2 AVALIAÇÃO E ESTRATIFICAÇÃO DE RISCOS

Todos os pacientes submetidos à cirurgia cardíaca passam por uma avaliação de risco completa para pontuar o risco intraoperatório. Modelos, como o European System for Cardiac Operative Risk Evaluation (EuroSCORE) e o escore de risco de cirurgia cardíaca adulta da Society of Thoracic Surgeons (STS), podem ser usados para identificar pacientes de alto risco. Esses sistemas de pontuação de risco concentram-se no risco geral do procedimento e não envolvem, necessariamente, uma consideração holística de outras comorbidades e fatores modificáveis do paciente. Essas informações proporcionam maior compreensão ao paciente, melhoram a tomada de decisão, permitem a otimização pré-operatória e a alteração da técnica ou procedimento cirúrgico, se necessário¹².

O controle glicêmico pré-operatório adequado é definido como valor de concentração de hemoglobina A1C (HbA1C) $\leq 6,5\%$. Otimizar o controle glicêmico reduz a morbidade e complicações pós-operatórias, como lesão miocárdica e infecções do sítio cirúrgico. Da mesma forma, a hipoalbuminemia pode ser um marcador útil para identificar pacientes com

risco aumentado de ventilação mecânica prolongada, LRA, complicações infecciosas, internação hospitalar mais longa e aumento da mortalidade. As diretrizes cardíacas recomendam medir HbA1C e albumina para auxiliar na estratificação de risco, com um nível de evidência de qualidade moderada¹³.

Pacientes com baixas concentrações de Hb apresentam mortalidade hospitalar muito maior do que aqueles com concentrações normais. Por exemplo, uma concentração de Hb ≤ 10 g/dl está associada a um aumento de cinco vezes na mortalidade, e graus menores de anemia também estão associados a riscos aumentados de morbidade e mortalidade¹⁴. A anemia deve ser investigada antes da cirurgia cardíaca e tratada sempre que possível. A deficiência de ferro é uma das causas mais comuns de anemia antes da cirurgia e as causas subjacentes devem ser excluídas. Às vezes, os pacientes se apresentam para cirurgia cardíaca com uma causa identificada de anemia, como malignidade ou DRC, o que requer um bom manejo sanguíneo do paciente com ferro, transfusão ou ambos¹⁵.

A terapia oral com ferro é mal tolerada e pode ser menos eficaz no tratamento da anemia, particularmente no período imediatamente anterior à cirurgia. Ferro intravenoso, como preparações de carboximaltose férrica, pode ser melhor para uma resposta mais rápida e sustentada¹⁵. A terapia com ferro também deve ser considerada – com ou sem agentes estimuladores da eritropoiese – na anemia de doença crônica onde, apesar da concentração sérica de ferritina normal ou elevada, pode haver deficiência simultânea de ferro absoluta ou relativa. Estão atualmente em andamento estudos para determinar o impacto da terapia pré-operatória com ferro nas transfusões e nos resultados após cirurgia cardíaca¹⁶.

3. HISTÓRICO CLÍNICO, AVALIAÇÃO E INDICAÇÕES CIRÚRGICAS

3.1 DAP e DCV

A avaliação clínica do paciente de cirurgia vascular começa com o procedimento planejado e sua indicação. As indicações para a maioria dos procedimentos de cirurgia vascular incluem DAP sintomática, isquemia de membro, aneurisma central ou acidente vascular cerebral (AVC) prévio ou ataque isquêmico transitório. Assim, deve-se sempre suspeitar da presença de aterosclerose. As principais doenças ateroscleróticas que motivam a cirurgia vascular são DAP e DCV, embora muitos pacientes apresentem DAC concomitante¹⁷.

Embora o sintoma clássico da DAP seja a claudicação por esforço, ela está presente em apenas 10% dos indivíduos. Os sintomas geralmente surgem com um índice tornozelo-braquial (ITB) abaixo de 0,9. Porém, um quarto dos pacientes assintomáticos com DAP apresentam um ITB abaixo de 0,7¹⁸. Assim, os resultados dos testes devem ser revisados para avaliar a gravidade e extensão da doença. Curiosamente, um ITB anormal também é um fator de risco para complicações cardíacas pós-operatórias¹⁷.

Em um estudo de coorte de 242 pacientes submetidos a cirurgia não cardíaca, um ITB abaixo de 0,9 ou ausência de todos os quatro pulsos pediosos foi um preditor de complicações cardíacas. Por isso, um exame físico específico para o paciente com DAP deve incluir medição da pressão arterial em ambos os braços, ausculta de sopros (carótidos, renais e femorais) e avaliação dos locais de acesso vascular¹⁷.

Em relação à DCV, o histórico deve determinar qualquer AVC anterior ou ataque isquêmico transitório, além de detalhar a apresentação e os déficits associados. É importante documentar a etiologia para distinguir a estenose carotídea (aterosclerose) da doença cardioembólica. As causas de êmbolos cardíacos incluem estase (fibrilação atrial, cardiomiopatia grave, aneurisma ventricular), trombogênica (doença cardíaca valvular, válvula cardíaca protética) e fonte venosa paradoxal (forame oval patente). O exame físico deve incluir um breve exame neurológico para identificar quaisquer déficits preexistentes, ausculta para ruídos carotídeos e avaliação precordial para sopros ou bulhas cardíacas extras¹².

A presença de DAP e DCV tem implicações na avaliação e manejo de risco perioperatório, pois se tratam de fatores de risco significativos para morte pós-operatória⁴ e eventos cardíacos adversos maiores (MACE)¹⁹. A DCV ajuda a informar a relação risco-benefício do β -bloqueio em pacientes cirúrgicos. Além disso, está associada a um aumento de 2 a 3 vezes no risco de AVC agudo após cirurgia não cardíaca de grande porte e lesão miocárdica após cirurgia não cardíaca de grande porte²¹.

3.2 DAC

A prevalência geral de DAC entre adultos americanos é de 6,2%²². A prevalência em pacientes de cirurgia vascular é difícil de determinar devido ao viés de seleção dos estudos individuais e à sensibilidade variável de diferentes testes de triagem, como o teste de estresse cardíaco versus a angiografia coronária. Uma revisão sistemática realizada no ambiente não operatório constatou que a prevalência de DAC em indivíduos com DAP varia de 15% a 90% com base no método de triagem. Sua prevalência foi de cerca de 20% a 45% quando a DAC foi verificada por meio do histórico clínico mais eletrocardiograma (ECG), cerca de 60% quando foi utilizado teste de esforço e 90% quando foi utilizada angiografia⁷.

Provavelmente, a prevalência é ainda maior entre pacientes com DAP que precisam de cirurgia vascular. Esta prevalência foi quantificada pela primeira vez em 1984 por Hertzner et al²³ que realizaram angiografias coronárias pré-operatórias em 1.000 pacientes de cirurgia vascular. Apenas 8% tinham artérias coronárias normais, enquanto 60% tinham doença grave (>70% de estenose em ≥ 1 artéria coronária principal). Consistente com esses resultados, um ensaio clínico randomizado (ECR) de angiografia coronária pré-operatória de rotina, para cirurgias vasculares de grande porte, encontrou estenose significativa de uma artéria coronária em 62% dos indivíduos

alocados para triagem de rotina. Assim, é necessário um alto índice de suspeita de DAC não diagnosticada em pacientes de cirurgia vascular²⁴.

A principal preocupação em relação à DAC decorre do fato de ela ser um fator de risco para morte pós-operatória⁴, IM¹⁹, e lesão miocárdica após cirurgia não cardíaca²¹. O IM perioperatório após cirurgia vascular registra uma mortalidade de 10% a 25%^{25,26}. Além disso, é um forte preditor de mortalidade elevada precoce (hospitalar ou 30 dias) e em longo prazo²⁷. A entidade clínica mais recente de lesão miocárdica após cirurgia não cardíaca – ou seja, elevações significativas de troponina após cirurgia não cardíaca – também está associada a mortalidade elevada em 30 dias. Notavelmente, as complicações cardiovasculares são a principal causa de morte após grandes cirurgias vasculares^{25–27}.

Ao avaliar um paciente com DAC conhecida ou suspeita, a avaliação pré-operatória deve começar com uma história relativa a sintomas específicos, eventos anteriores, testes diagnósticos, intervenções anteriores e tratamento. É importante caracterizar a presença, frequência, precipitantes e duração da angina. A comunicação entre os médicos é muitas vezes facilitada por escalas padronizadas para avaliar a gravidade da angina. Além disso, é essencial documentar qualquer alteração temporal nos sintomas para diferenciar angina estável de angina instável²⁸.

Como um IM prévio é um fator de risco para morbidade cardíaca perioperatória, é importante documentar a data de quaisquer eventos cardíacos e procedimentos de revascularização. O impacto de um IM prévio na cirurgia não cardíaca subsequente depende do intervalo desde o IM e de quaisquer procedimentos de revascularização. O impacto do intervalo de um IM anterior no risco perioperatório é informado por um grande estudo de coorte retrospectivo de 563.842 procedimentos cirúrgicos. A cirurgia de reparo do aneurisma da aorta abdominal (AAA) estava entre os cinco procedimentos incluídos no estudo. Um IM anterior dentro de 30 dias após a cirurgia foi associado a um dramático aumento do IM em 30 dias após correção do AAA. O risco ainda era elevado, embora não no mesmo grau, para um IM prévio dentro de 31 a 60 dias antes da cirurgia²⁹.

Esses dados apoiam as recomendações das diretrizes para adiar cirurgias não cardíacas de grande porte não urgentes por pelo menos 60 dias após um IM, sendo importante documentar o momento de qualquer procedimento de revascularização anterior com intervenções coronárias percutâneas (ICP) ou cirurgia de revascularização miocárdica (CRM). Se a ICP foi realizada, é essencial determinar se um stent convencional (BMS) ou um stent farmacológico (DES) foi inserido. A distinção entre os tipos de stent determina a duração mínima recomendada da terapia antiplaquetária dupla com aspirina mais um inibidor P2Y. A preocupação em relação à ICP prévia é decorrente da potencial necessidade de interrupção da terapia antiplaquetária dupla, que juntamente com o estado pró-trombótico gerado pelo estresse da cirurgia, aumenta o risco de trombose aguda do stent^{30,31}.

Diretrizes práticas recomendam que a cirurgia não cardíaca eletiva e urgente seja adiada por pelo menos 30 dias após a inserção do BMS, após o qual os pacientes podem prosseguir para a cirurgia apenas com aspirina, além de adiar a cirurgia não cardíaca eletiva até pelo menos 365 dias após o DES, com a condição de que o procedimento possa prosseguir após 180 dias em casos selecionados^{30,31}. Combinados com outros estudos não randomizados, estudos de coorte subsequentes descobriram que a cirurgia não cardíaca pode ser realizada com segurança após >180 dias da inserção do DES. Por outro lado, evidências sobre o intervalo mínimo seguro desde a inserção do DES à cirurgia não cardíaca continua a evoluir³⁰.

Outro importante preditor de resultados na DAC é a capacidade de praticar exercícios físicos. Já em 1988, um estudo de teste de exercício em 100 pacientes submetidos a grandes cirurgias vasculares descobriu que a tolerância ao exercício pré-operatório era inversamente proporcional ao risco de MACE³². Outros estudos demonstraram que a capacidade de realizar >4 a 6 equivalentes metabólicos (METs) em testes de exercício objetivos foi associada a um baixo risco cardiovascular perioperatório^{33,34}.

O principal desafio na prática clínica é identificar indivíduos com baixa capacidade de exercício utilizando apenas a avaliação clínica, em oposição ao teste de exercício formal. A avaliação convencional da capacidade de exercício exige que seja feita uma estimativa subjetiva com base na história relatada pelos próprios pacientes. Os dados que apoiam a precisão prognóstica das estimativas subjetivas da capacidade de exercício são relativamente fracos. Um estudo unicêntrico com 600 pacientes submetidos a cirurgia não cardíaca mostrou que a incapacidade autorreferida dos pacientes de subir 2 lances de escada ou caminhar 4 quarteirões é um fator de risco para complicações cardiovasculares perioperatórias. Porém, quando expressa como razão de verossimilhança (LR), a má capacidade de exercício autorrelatada teve uma LR positiva de 1,3 e LR negativa de 0,62 para prever complicações. Valores de LR >2 ou <0,5 são recomendados para fornecer informações adicionais mínimas³⁵.

Outro estudo unicêntrico com 5.939 pacientes cirúrgicos identificou que estimativas subjetivas da capacidade de exercício têm precisão mínima a baixa na previsão de mortalidade ou complicações cardíacas³⁶. Uma melhoria potencial encorajada pelas diretrizes são escalas objetivas com correlação com capacidade de exercício medida objetivamente, como o Duke Activity Status Index (DASI)³⁰. O uso de um questionário, em oposição à avaliação subjetiva, pode levar a diferentes estimativas da capacidade de exercício. Um estudo unicêntrico com 74 pacientes cirúrgicos encontrou baixa concordância entre a avaliação subjetiva do médico e o DASI, com uma tendência do primeiro a subestimar a capacidade. Apesar dessas limitações, continua a ser importante avaliar a capacidade de exercício, especialmente para informar decisões sobre a necessidade de investigações adicionais³⁷.

Além do exame cardíaco de rotina, o exame físico de um paciente com DAC conhecida ou suspeita deve avaliar outras doenças

cardiovasculares. O pulso deve ser examinado para avaliar o ritmo sinusal regular. Deve ser dada especial atenção aos sinais de insuficiência cardíaca (IC) e doença valvular. Os sinais vitais basais, particularmente a pressão arterial, devem ser registrados para informar o manejo hemodinâmico perioperatório e avaliar o controle terapêutico em pacientes hipertensos. A principal utilidade de documentar a pressão arterial basal é orientar os anesthesiologistas na manutenção da hemodinâmica dentro da faixa fisiológica normal de um indivíduo. Este objetivo é cada vez mais importante, dada a evidência acumulada de que a hipotensão intraoperatória está associada a grande morbidade após cirurgia não cardíaca^{38,39}.

3.3 INSUFICIÊNCIA CARDÍACA (IC)

A IC pode resultar de muitas etiologias diferentes, cada uma com implicações específicas. Durante a avaliação pré-operatória, a IC é melhor caracterizada em relação aos sintomas associados e à natureza do comprometimento ventricular. Classicamente, a IC era dividida em IC sistólica, quando havia disfunção sistólica ventricular, e IC diastólica, quando o enchimento ventricular estava prejudicado. A IC diastólica geralmente não tem recebido muita atenção na literatura perioperatória, apesar de ser muito mais comum do que se entendia anteriormente e responsável por metade de todos os casos de IC⁴⁰.

Após estudos terem mostrado que a fisiopatologia da IC diastólica envolve uma gama muito mais ampla de fatores do que o enchimento ventricular prejudicado, houve uma mudança na terminologia da IC. A IC diastólica é agora descrita como IC com fração de ejeção (FE) preservada. É feita uma distinção entre IC com disfunção sistólica, que agora é denominada IC com FE reduzida⁴⁰.

O tipo de IC é importante para o manejo e tem implicações para expectativa de vida. Em uma meta-análise de 41.927 pacientes, a sobrevivência foi significativamente melhor para IC com FE preservada versus FE reduzida. No entanto, é necessário destacar que a mortalidade absoluta por IC com FE preservada ainda foi elevada⁴¹. Embora a distinção entre IC com FE preservada versus FE reduzida tenha facilitado a intervenção terapêutica direcionada, sua relevância para o manejo perioperatório permanece ser minuciosamente investigado⁴².

A IC é reconhecida como um fator de risco para MACE perioperatório há quase 40 anos³. Goldman et al³ a relataram como um dos 9 principais fatores de risco para MACE perioperatório, com a presença de IC definida por uma terceira bulha cardíaca. Os resultados sugerem que o manejo médico pré-operatório para alcançar a estabilidade é importante, uma vez que pacientes com IC e controles pareados por propensão não apresentaram diferenças significativas na mortalidade em 30 dias.

A IC sintomática continua a ser identificada como fator de risco para resultados perioperatórios adversos em vários estudos. Por exemplo, em

estudo de coorte retrospectivo de cerca de 47.800 beneficiários do Medicare nos Estados Unidos, um histórico de IC foi associado à duplicação do risco de morte em 30 dias após cirurgia não cardíaca⁴³. Um estudo posterior também observou que o histórico de IC está associado a um aumento qualitativamente semelhante nos riscos de mortalidade em 30 dias em cerca de 159.300 beneficiários do Medicare⁴⁴. Dados de um estudo de coorte correspondente usando o registro NSQIP mostraram IC nova ou piorada 30 dias antes da cirurgia estar associado ao risco aumentado de mortalidade em 30 dias ou morbidade maior⁴⁵.

A estabilidade do estado de IC dos pacientes imediatamente antes da cirurgia também pode ter importância prognóstica. Em um estudo com 567 pacientes com IC submetidos a cirurgia não cardíaca eletiva, Xu-Cai et al⁴⁶ avaliaram o impacto de uma clínica pré-operatória especializada destinada a estabilizar os pacientes antes da cirurgia. Os resultados sugerem que o manejo médico pré-operatório para alcançar a estabilidade é importante, uma vez que pacientes com IC e controles pareados por propensão não apresentaram diferenças significativas na mortalidade em 30 dias. No entanto, o tempo de internação hospitalar e as taxas de readmissão permaneceram mais elevados para os pacientes com IC.

Embora a IC sintomática seja claramente um marcador de aumento da morbidade perioperatória, o impacto da redução da FE ventricular esquerda é menos claro. Para estudar o impacto da FE ventricular esquerda nos resultados perioperatórios, Healy et al⁴⁷ avaliaram 174 pacientes com IC submetidos a cirurgia não cardíaca, dos quais 47% foram submetidos a cirurgia vascular. Uma FE <30% foi associada ao desfecho composto de morte em 30 dias, IM e IC. Por outro lado, um estudo de coorte com 339 indivíduos submetidos a cirurgia não cardíaca, uma FE reduzida foi associada ao aumento da morbidade cardíaca, mas esta informação não melhorou a previsão de risco além daquela alcançada com fatores de risco clínicos⁴⁸. Em outro estudo de coorte com 570 indivíduos submetidos a cirurgia não cardíaca, uma FE reduzida teve importância prognóstica apenas em indivíduos com pelo menos dois fatores de risco⁴⁹.

Uma avaliação pré-operatória para IC deve incluir um histórico para esclarecer seu tipo, etiologia, exacerbações anteriores e investigações recentes, como, por exemplo, medições anteriores da função ventricular. A gravidade e as alterações recentes nos sintomas de IC devem ser documentadas, incluindo dispneia paroxística noturna, ortopneia e edema de membros inferiores. A terapia atual deve ser avaliada, com atenção especial aos medicamentos com implicações perioperatórias. As terapias potenciais podem incluir terapia de ressincronização cardíaca, que exigirá manejo perioperatório adequado. A limitação funcional devido à IC deve ser caracterizada usando o sistema de classificação da New York Heart Association para fornecer uma medida padronizada. Se um paciente não puder se exercitar por motivos não cardiopulmonares (por exemplo, artrite), a

FE ventricular esquerda não é uma medida substituta da capacidade de exercício^{40,43,44}.

Os achados de IC no exame físico podem ser sutis, mas alguns sinais são úteis para fazer o diagnóstico. No exame precordial, um galope S³ é o preditor mais forte de IC com um LR positivo de 11. Se houver incerteza quanto à presença de IC, um a radiografia de tórax pode fornecer orientação adicional. Em pacientes dispneicos, tanto a redistribuição vascular pulmonar quanto o edema intersticial aumentam a probabilidade de IC. Se a causa da dispneia ainda não está claro, os níveis de peptídeo natriurético tipo B (BNP) podem ser úteis para diferenciar entre etiologias cardíacas e não cardíacas⁵⁰.

3.4 DOENÇA VALVULAR CARDÍACA (DVC)

Durante a avaliação pré-operatória, é importante verificar qualquer doença valvular cardíaca conhecida por meio de histórico e exame precordial. Em indivíduos com doença conhecida, os sintomas de IC, a capacidade de exercício, os achados ecocardiográficos – ou seja, lesões valvares, função ventricular, hipertensão pulmonar – e a terapia, como o uso de anticoagulantes, devem ser documentados. É especialmente importante identificar lesões valvares estenóticas que limitam a capacidade dos pacientes de compensar os efeitos vasodilatadores da anestesia geral. Particularmente preocupante é a estenose aórtica, que é uma lesão valvular estenótica comum⁵¹.

A estenose aórtica significativa tem sido um fator de risco reconhecido para morbidade perioperatória há quase 40 anos³. Esses riscos foram confirmados em um estudo de coorte central de cerca de 630 pacientes submetidos a cirurgia não cardíaca com estenose aórtica moderada à grave não reparada. Em comparação com controles correspondentes, os indivíduos com estenose aórtica apresentaram resultados significativos maior risco de morte ou IM dentro de 30 dias após a cirurgia⁵². Dois outros estudos menores realizados em um único local – com 74 pacientes no total – demonstraram que pacientes cuidadosamente selecionados com estenose aórtica não reparada poderiam ser submetidos a cirurgia não cardíaca com taxas aceitáveis de morbidade e mortalidade^{53,54}.

Nesse caso, a decisão de realizar a troca valvar aórtica pré-operatória versus proceder diretamente à cirurgia vascular com estenose aórtica não reparada deve considerar a gravidade da lesão valvar, os sintomas, o nível de cuidados perioperatórios disponíveis, como, por exemplo, anesthesiologistas cardíacos, intraoperatório, ecocardiografia transesofágica, monitoramento de cuidados intensivos, além da urgência e invasividade do procedimento vascular planejado⁵²⁻⁵⁴.

Em um indivíduo sem valvopatia conhecida, um sopro sistólico de ejeção no exame precordial deve sempre levantar a suspeita de estenose aórtica não diagnosticada. Embora esses pacientes devam idealmente ser submetidos à ecocardiografia para avaliação diagnóstica definitiva, o exame

físico pode ajudar a descartar estenose aórtica moderada a grave. Especificamente, uma regra de decisão clínica descobriu que a ausência de um sopro irradiando abaixo da clavícula direita tem uma LR negativa de 0,05 a 0,1 para descartar doença significativa⁵⁵.

3.5 ARRITMIAS

A avaliação pré-operatória deve incluir história de arritmia significativa prévia. Deve-se observar se a arritmia é crônica ou paroxística, sendo que, nesse último caso, quaisquer fatores precipitantes, comprometimento hemodinâmico e tratamento eficaz devem ser documentados. As arritmias paroxísticas podem ser classificadas em ventriculares ou atriais. A fibrilação atrial está associada ao aumento do risco cardíaco em cirurgia não cardíaca^{56,57}. No estudo VISION⁵⁷, por exemplo, a fibrilação atrial pré-operatória foi associada ao aumento do risco de MACE.

É importante estabelecer a presença de terapia médica – ou seja, antiarrítmicos, medicamentos para controle de frequência, anticoagulantes – e qualquer dispositivo eletrônico cardíaco implantável (CIED). O CIED pode ser um desfibrilador ou um marca-passo. Os detalhes e a localização de qualquer CIED devem ser obtidos, juntamente com as configurações atuais, a resposta de arritmia e a resposta a um ímã. O exame físico deve avaliar pulsos, sinais de IC e sopros sugestivos de doença valvar^{56,58}.

Entre os pacientes com fibrilação atrial, o índice CHADS tem desempenho modesto na discriminação de riscos de acidente vascular cerebral ou morte no pós-operatório. Esta informação tem o potencial de informar a seleção de pacientes que precisam de ponte de anticoagulação perioperatória. No entanto, o valor da ponte de anticoagulação foi questionado no estudo Bridging Anticoagulation in Patients that Require Temporary Interruption of Warfarin Therapy for an Elective Invasive Procedure or Surgery (BRIDGE)⁵⁸, que mostrou que a retirada perioperatória da anticoagulação não é inferior à terapia ponte em 1.884 participantes.

4. MANEJO PRÉ-OPERATÓRIO DE MEDICAMENTOS PARA CIRURGIA VASCULAR

4.1 TERAPIA FARMACOLÓGICA

4.1.1 Aspirina

Ao inibir a agregação plaquetária e reduzir a formação de trombos, a aspirina reduz MACE em pacientes com doença aterosclerótica. Uma meta-análise de dados de mais de 100 mil pacientes em 22 ensaios mostrou que a aspirina foi eficaz na redução de MACE para indicações de prevenção secundária, com benefício incerto para prevenção primária⁵⁹. As diretrizes práticas recomendam aspirina para prevenção secundária em pacientes com

DAC⁶⁰ e DAP⁶¹. Na cirurgia não cardíaca, 40% dos pacientes tomam aspirina no pré-operatório, com a prevalência possivelmente ainda maior na cirurgia vascular. Apesar dos benefícios para prevenção secundária, a aspirina perioperatória não demonstrou prevenir MACE perioperatórios⁶².

Além disso, mesmo doses baixas de aspirina podem aumentar o risco de sangramento cirúrgico grave. Especificamente, o estudo PeriOperative ISchemic Evaluation (POISE) ⁶² com 10.010 pacientes submetidos a grandes cirurgias não cardíacas não encontrou nenhum efeito significativo da aspirina na morte ou infarto do miocárdio dentro de 30 dias após a cirurgia. Por outro lado, o risco de sangramento grave aumentou 7 dias após a cirurgia. Ao avaliar a generalização desses resultados, apenas 5% da amostra POISE-2 foi submetida a cirurgia vascular de grande porte, 9% teve DAP e <5% foram submetidos a ICP prévia.

4.1.2 Inibidores P2Y12

Em pacientes em uso de inibidores (clopidogrel, ticagrelor e prasugrel) é importante esclarecer a indicação. Eles são frequentemente usados em combinação com aspirina – ou seja, terapia antiplaquetária dupla – após ICP para prevenir trombose de stent. Também são indicados em pacientes com DAP que não toleram aspirina, e podem ser usados em indivíduos com AVC prévio⁶¹. Uma revisão sistemática descobriu que a maioria dos estudos que compararam a continuação versus a retirada pré-operatória de inibidores P2Y12 foram realizados em cirurgia cardíaca. Esses dados apoiaram a retirada das tienopiridinas antes da cirurgia cardíaca, mas não havia evidências suficientes para tirar conclusões para a cirurgia não cardíaca⁶³.

As diretrizes perioperatórias, por sua vez, recomendam esperar pelo menos 30 dias após a ICP com SNF e pelo menos 180 dias (idealmente 365) após o DES antes de interromper a terapia antiplaquetária dupla⁵⁶. Caso a cirurgia preciso ocorrer dentro deste período, é necessária uma discussão entre o cardiologista intervencionista, o cirurgião vascular e o paciente para equilibrar os riscos de atraso cirúrgico, sangramento devido à continuação da terapia antiplaquetária dupla e trombose do stent se a terapia antiplaquetária dupla for descontinuada⁶⁴.

Se a cirurgia for urgente e o risco de sangramento superar o risco de trombose do stent, os inibidores P2Y12 podem ser temporariamente descontinuados e reiniciados o mais rápido possível, enquanto a aspirina deve ser continuada. As diretrizes recomendam que o clopidogrel e o ticagrelor sejam suspensos por 5 dias, enquanto o prasugrel seja suspenso por 7 dias antes da cirurgia⁶⁴. É importante mencionar que a administração interina de heparina não substitui a retirada dos agentes antiplaquetários. Dados anteriores sobre pacientes de cirurgia vascular mostraram que a heparina reduz paradoxalmente a ação antiplaquetária da aspirina⁶⁵.

4.1.3 Inibidores da enzima conversora de angiotensina (ECA) e bloqueadores dos receptores de angiotensina (BRA)

Os inibidores da ECA e os BRA estão entre os tratamentos de primeira linha para a hipertensão primária⁶⁶. Além disso, melhoram a sobrevivência na IC, previnem a progressão da doença renal crônica e previnem eventos cardiovasculares na DAC⁶⁷. As diretrizes consideram razoável continuar com estes medicamentos durante todo o período perioperatório³⁰. Porém, a administração desses medicamentos pouco antes da cirurgia apresenta riscos. Foram relatados episódios de hipotensão intraoperatória profunda associada a inibidores da ECA tomados na manhã da cirurgia. Assim, alguns centros instruem rotineiramente os pacientes a suspenderem a terapia crônica com inibidores da ECA e BRA por 12 a 24 horas antes da cirurgia eletiva⁶⁸.

Uma revisão sistemática de 5 estudos – com um total de 343 pacientes – que compararam a continuação versus a retirada da terapia crônica mostrou que a continuação da terapia estava associada a um aumento significativo na hipotensão, necessitando de vasopressores logo após a indução da anestesia⁶⁸. É menos claro que esta hipotensão geralmente tratável se traduza em outros eventos clínicos importantes, ou se a suspensão aguda da terapia cardiovascular crônica tem efeitos adversos não reconhecidos. Além disso, a falha em reiniciar os inibidores da ECA ou BRA após a retirada pré-operatória está associada a resultados pós-operatórios ruins^{69,70}.

Dados os benefícios a longo prazo desses medicamentos e à escassez de evidências que sugiram danos perioperatórios significativos, uma abordagem razoável é dar continuidade a esses medicamentos até a cirurgia. Porém, em circunstâncias individuais, se a hipotensão for uma preocupação substancial devido à pressão arterial pré-operatória baixa, ao uso planejado de analgesia epidural ou ao potencial para perda sanguínea significativa, instabilidade hemodinâmica e grandes alterações de fluidos, é razoável manter inibidores da ECA ou BRA sob terapêutica na manhã da cirurgia, com o objetivo de retomar o tratamento quando estes as ameaças passaram^{69,70}.

4.1.4 Betabloqueadores

Os betabloqueadores profiláticos perioperatórios se mostraram promissores na redução do risco cardíaco perioperatório após cirurgia não cardíaca. Essa constatação se baseou em grande parte em dois pequenos ensaios clínicos randomizados que demonstraram reduções substanciais nos riscos de infarto do miocárdio e morte^{71,72}. Esses benefícios, porém, não foram observados nos estudos subsequentes de tamanho intermediário^{73,74}. Os dados publicados no estudo POISE-1²⁰ desafiaram ainda mais a visão

positiva sobre os betabloqueadores em cirurgia não cardíaca. Em mais de 8.000 pacientes randomizados para receber metoprolol perioperatório ou placebo, os betabloqueadores reduziram as taxas de IM perioperatório, mas ao custo de riscos significativamente aumentados de hipotensão, bradicardia, acidente vascular cerebral e morte.

Posteriormente, surgiram preocupações sobre a validade científica dos dois ensaios clínicos randomizados que encontraram benefícios significativos do betabloqueador perioperatório^{71,72}. Visando esclarecer essa situação com base em evidências sobre o uso de betabloqueadores no perioperatório, as diretrizes foram acompanhadas por dados de revisão sistemática abrangente. Depois de excluir os 2 ensaios com validade incerta, a revisão identificou 16 ECRs, incluindo 12.043 participantes. Quando os resultados agrupados foram aplicados a uma população de 1.000 indivíduos, o uso profilático de betabloqueadores resultou em 17 IM a menos, ao custo de 4 AVCs excessivos e 6 mortes⁷⁵.

É importante mencionar que os efeitos adversos de aumento de AVC e hipotensão também foram observados nos ensaios avaliados que não utilizaram o protocolo de succinato de metoprolol em altas doses como no ensaio POISE-2⁶². Além disso, a revisão identificou limitações importantes nos dados atuais. Por exemplo, não foram encontrados ensaios válidos avaliando o início do uso de betabloqueadores >24 horas antes da cirurgia, e muito poucos ensaios analisaram o uso de agentes além do metoprolol⁷⁵.

Consistentes com esses achados, as diretrizes não recomendam o início da terapia com betabloqueadores <24 horas antes da cirurgia. Com base em dados observacionais, o início da terapia pode ser considerado em indivíduos com pontuações RCRI ≥ 3 ^{76,77} ou com isquemia reversível no teste de esforço. Deve-se ter cautela ao iniciar a terapia em indivíduos com anemia pré-operatória ou DCV⁷⁸. Se for tomada a decisão de iniciar a terapia, ela deverá ser iniciada vários dias antes da cirurgia⁷⁹, sendo os agentes preferidos o bisoprolol ou o atenolol^{80,81}.

Essas informações, no entanto, correspondem ao início do uso de betabloqueadores em pacientes sem tratamento prévio. Muitos pacientes de cirurgia vascular estão em terapia crônica preexistente com betabloqueadores. Como a interrupção da terapia crônica está associada ao aumento de MACE e à morte^{82,83}, a terapia crônica com esses medicamentos deve ser continuada no período perioperatório³⁰.

4.1.5 Agonistas α -2-adrenérgicos

Agonistas α -2-adrenérgicos, como, por exemplo, clonidina e dexmedetomidina, também foram avaliados para prevenir complicações cardiovasculares pós-operatórias. Uma revisão Cochrane identificou 35 ECRs com 4.500 participantes, sendo a maioria dos estudos pequenos e de qualidade insuficiente. Os agonistas α -2 reduziram a mortalidade pós-operatória, mas com aumentos associados em bradicardia e hipotensão.

Curiosamente, os maiores benefícios para mortalidade e infarto do miocárdio foram relatados na cirurgia vascular⁸⁴.

O estudo POISE-2⁶³, por sua vez, avaliou a clonidina na prevenção de MACE em 10.010 participantes randomizados submetidos a grandes cirurgias não cardíacas. Não houve diferença nas taxas de morte ou infarto do miocárdio não fatal, o que também foi confirmado no subgrupo de cirurgia vascular⁸⁵. A clonidina também aumentou os riscos de hipotensão significativa, mas não teve efeito significativo no AVC pós-operatório. Esses dados sugerem que os agonistas α -2 não previnem complicações cardíacas, embora possam trazer outros benefícios, como melhora da analgesia pós-operatória⁸⁶.

REFERÊNCIAS

1. Weiser TG, Haynes AB, Molina G, et al. Estimate of the global volume of surgery in 2012: an assessment supporting improved health outcomes. *Lancet*. 2015;385(2):S11.
2. Detsky AS, Abrams HB, Forbath N, et al. Cardiac assessment for patients undergoing noncardiac surgery. A multifactorial clinical risk index. *Arch Intern Med*. 1986;146:2131-2134.
3. Goldman L, Caldera DL, Nussbaum SR, et al. Multifactorial index of cardiac risk in noncardiac surgical procedures. *N Engl J Med*. 1977;297:845-850.
4. Vascular Events In Noncardiac Surgery Patients Cohort Evaluation (VISION) Study Investigators. Association between postoperative troponin levels and 30-day mortality among patients undergoing noncardiac surgery. *JAMA*. 2012;307:2295-2304.
5. Siracuse JJ, Meltzer EC, Gill HL, et al. Outcomes and risk factors of cardiac arrest after vascular surgery procedures. *J Vasc Surg*. 2015;61:197-202.
6. Beiles CB, Bourke B, Thomson I. Results from the Australasian Vascular Surgical Audit: the inaugural year. *ANZ J Surg*. 2012;82:105-111.
7. Golomb BA, Dang TT, Criqui MH. Peripheral arterial disease: morbidity and mortality implications. *Circulation*. 2006;114:688-699.

8. Stoffers HE, Rinkens PE, Kester AD, et al. The prevalence of asymptomatic and unrecognized peripheral arterial occlusive disease. *Int J Epidemiol.* 1996;25:282-290.
9. Eagle KA, Rihal CS, Foster ED, et al. Long-term survival in patients with coronary artery disease: importance of peripheral vascular disease. *J Am Coll Cardiol.* 1994;23:1091-1095.
10. Tonelli C, Finzi G, Catamo A, et al. Prevalence and prognostic value of peripheral arterial disease in stroke patients. *Int Angiol.* 1993;12:342-343.
11. Engelman DT, Ali WB, Williams JB et al. Guidelines for perioperative care in cardiac surgery. *JAMA Surg* 2019;154: 755e66.
12. Schonborn JL, Anderson H. Perioperative medicine: a changing model of care. *Br J Anaesth* 2019;19: 27e33.
13. Robich MP, Iribarne A, Leavitt BJ et al. Northern New England Cardiovascular Disease Study Group. Intensity of glycemic control affects long-term survival after coronary artery bypass graft surgery. *Ann Thorac Surg* 2019; 107:477e84.
14. Koor G, Koch CG, Sabik JF, Li L, Blackstone EH. Implications and management of anaemia in cardiac surgery: current state of knowledge. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2012;144:538e46.
15. Klein AA, Arnold P, Bingham RM et al. AAGBI guidelines: the use of blood components and their alternative 2016. *Anaesthesia* 2016; 71:829e42.
16. Weiss G, Ganz T, Goodnough LT. Anaemia of inflammation. *Blood* 2019;133:40e50.
17. Fisher BW, Ramsay G, Majumdar SR, et al. The ankle-to-arm blood pressure index predicts risk of cardiac complications after noncardiac surgery. *Anesth Analg.* 2008;107:149-154.
18. Centers for Disease Control and Prevention. Lower extremity disease among persons aged > or =40 years with and without diabetes—United States, 1999-2002. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2005;54:1158-1160.

19. Lee TH, Marcantonio ER, Mangione CM, et al. Derivation and prospective validation of a simple index for prediction of cardiac risk of major noncardiac surgery. *Circulation*. 1999;100:1043–1049.
20. POISE Study Group. Effects of extended-release metoprolol succinate in patients undergoing non-cardiac surgery (POISE trial): a randomised controlled trial. *Lancet*. 2008;371:1839–1847.
21. Botto F, Alonso-Coello P, Chan MT, et al. Myocardial injury after noncardiac surgery: a large, international, prospective cohort study establishing diagnostic criteria, characteristics, predictors, and 30-day outcomes. *Anesthesiology*. 2014;120:564–578.
22. Mozaffarian D, Benjamin EJ, Go AS, et al. Heart disease and stroke statistics—2015 update: a report from the American Heart Association. *Circulation*. 2015;131:e29-e322.
23. Hertzner NR, Beven EG, Young JR, et al. Coronary artery disease in peripheral vascular patients. A classification of 1000 coronary angiograms and results of surgical management. *Ann Surg*. 1984;199:223-233.
24. Monaco M, Stassano P, Di Tommaso L, et al. Systematic strategy of prophylactic coronary angiography improves long-term outcome after major vascular surgery in medium- to high-risk patients: a prospective, randomized study. *J Am Coll Cardiol*. 2009;54:989–996.
25. Landesberg G, Mosseri M, Zahger D, et al. Myocardial infarction after vascular surgery: the role of prolonged stress-induced, ST depression-type ischemia. *J Am Coll Cardiol*. 2001;37:1839-1845.
26. Le Manach Y, Perel A, Coriat P, et al. Early and delayed myocardial infarction after abdominal aortic surgery. *Anesthesiology*. 2005;102:885-891.
27. Simons JP, Baril DT, Goodney PP, et al. The effect of postoperative myocardial ischemia on long-term survival after vascular surgery. *J Vasc Surg*. 2013;58:1600-1608.

28. Ultee KH, Rouwet EV, Hoeks SE, et al. Coronary revascularization induces a shift from cardiac toward noncardiac mortality without improving survival in vascular surgery patients. *J Vasc Surg.* 2015;61:1543-1549.
29. Livhits M, Ko CY, Leonardi MJ, et al. Risk of surgery following recent myocardial infarction. *Ann Surg.* 2011;253:857–864.
30. Fleisher LA, Fleischmann KE, Auerbach AD, et al. 2014 ACC/AHA guideline on perioperative cardiovascular evaluation and management of patients undergoing noncardiac surgery: executive summary. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation.* 2014;130:2215-2245.
31. Kluger MT, Tham EJ, Coleman NA, et al. Inadequate pre-operative evaluation and preparation: a review of 197 reports from the Australian incident monitoring study. *Anaesthesia.* 2000;55:1173-1178.
32. McPhail N, Calvin JE, Shariatmadar A, et al. The use of preoperative exercise testing to predict cardiac complications after arterial reconstruction. *J Vasc Surg.* 1988;7:60-68.
33. James S, Jhanji S, Smith A, et al. Comparison of the prognostic accuracy of scoring systems, cardiopulmonary exercise testing, and plasma biomarkers: a single-centre observational pilot study. *Br J Anaesth.* 2014;112:491-497.
34. Sgura FA, Kopecky SL, Grill JP, et al. Supine exercise capacity identifies patients at low risk for perioperative cardiovascular events and predicts long-term survival. *Am J Med.* 2000;108:334-336.
35. Jaeschke R, Guyatt GH, Sackett DL. Users' guides to the medical literature. III. How to use an article about a diagnostic test. B. What are the results and will they help me in caring for my patients? *JAMA.* 1994;271:703-707.

36. Wiklund RA, Stein HD, Rosenbaum SH. Activities of daily living and cardiovascular complications following elective, noncardiac surgery. *Yale J Biol Med.* 2001;74:75-87.
37. Melon CC, Eshtiaghi P, Luksun WJ, et al. Validated questionnaire vs. physicians' judgment to estimate preoperative exercise capacity. *JAMA Intern Med.* 2014;174: 1507-1508.
38. Monk TG, Bronsert MR, Henderson WG, et al. Association between intraoperative hypotension and hypertension and 30-day postoperative mortality in noncardiac surgery. *Anesthesiology.* 2015;123:307-319.
39. Sun LY, Wijeyesundera DN, Tait GA, et al. Association of intraoperative hypotension with acute kidney injury after elective noncardiac surgery. *Anesthesiology.* 2015;123:515-523.
40. Udelson JE. Heart failure with preserved ejection fraction. *Circulation.* 2011;124: e540-e543.
41. Meta-analysis Global Group in Chronic Heart Failure (MAGGIC). The survival of patients with heart failure with preserved or reduced left ventricular ejection fraction: an individual patient data meta-analysis. *Eur Heart J.* 2012;33:1750-1757.
42. Lam CS. What is normal in HFNEF?: the case for HFpEF. *JACC Heart Fail.* 2014;2:541-543.
43. Hernandez AF, Whellan DJ, Stroud S, et al. Outcomes in heart failure patients after major noncardiac surgery. *J Am Coll Cardiol.* 2004;44:1446-1453.
44. Hammill BG, Curtis LH, Bennett-Guerrero E, et al. Impact of heart failure on patients undergoing major noncardiac surgery. *Anesthesiology.* 2008;108:559–567.
45. Maile MD, Engoren MC, Tremper KKJ, et al. Worsening preoperative heart failure is associated with mortality and noncardiac complications, but not myocardial infarction after noncardiac surgery: a retrospective cohort study. *Anesth Analg.* 2014;119:522-532.

46. Xu-Cai YO, Brotman DJ, Phillips CO, et al. Outcomes of patients with stable heart failure undergoing elective noncardiac surgery. *Mayo Clin Proc.* 2008;83:280-288.
47. Healy KO, Waksmonski CA, Altman RK, et al. Perioperative outcome and long-term mortality for heart failure patients undergoing intermediate- and high-risk noncardiac surgery: impact of left ventricular ejection fraction. *Congest Heart Fail.* 2010;16:45-49.
48. Halm EA, Browner WS, Tubau JF, et al. Echocardiography for assessing cardiac risk in patients having noncardiac surgery. *Ann Intern Med.* 1996;125:433-441.
49. Rohde LE, Polanczyk CA, Goldman L, et al. Usefulness of transthoracic echocardiography as a tool for risk stratification of patients undergoing major noncardiac surgery. *Am J Cardiol.* 2001;87:505-509.
50. Wang CS, FitzGerald JM, Schulzer M, et al. Does this dyspneic patient in the emergency department have congestive heart failure? *JAMA.* 2005;294:1944-1956.
51. Nkomo VT, Gardin JM, Skelton TN, et al. Burden of valvular heart diseases: a population-based study. *Lancet.* 2006;368:1005-1011.
52. Agarwal S, Rajamanickam A, Bajaj NS, et al. Impact of aortic stenosis on postoperative outcomes after noncardiac surgeries. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes.* 2013;6:193-200.
53. Raymer K, Yang H. Patients with aortic stenosis: cardiac complications in non-cardiac surgery. *Can J Anaesth.* 1998;45:855-859.
54. Torsher LC, Shub C, Rettke SR, et al. Risk of patients with severe aortic stenosis undergoing noncardiac surgery. *Am J Cardiol.* 1998;81:448-452.
55. Etchells E, Glens V, Shadowitz S, et al. A bedside clinical prediction rule for detecting moderate or severe aortic stenosis. *J Gen Intern Med.* 1998;13:699-704.

56. van Diepen S, Bakal JA, McAlister FA, et al. Mortality and readmission of patients with heart failure, atrial fibrillation, or coronary artery disease undergoing noncardiac surgery: an analysis of 38 047 patients. *Circulation*. 2011;124:289-296.
57. McAlister FA, Jacka M, Graham M, et al. The prediction of postoperative stroke or death in patients with preoperative atrial fibrillation undergoing non-cardiac surgery: a VISION sub-study. *J Thromb*. 2015;13:1768–1775.
58. Douketis JD, Spyropoulos AC, Kaatz S, et al. Perioperative bridging anticoagulation in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2015;373:823–833.
59. Antithrombotic Trialists Collaboration. Aspirin in the primary and secondary prevention of vascular disease: collaborative meta-analysis of individual participant data from randomised trials. *Lancet*. 2009;373:1849–1860.
60. Wright RS, Anderson JL, Adams CD, et al. 2011 ACCF/AHA focused update of the guidelines for the management of patients with unstable angina/non-ST-elevation myocardial infarction (updating the 2007 Guideline): a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation*. 2011;123:2022-2060.
61. Rooke TW, Hirsch AT, Misra S, et al. 2011 ACCF/AHA focused update of the guideline for the management of patients with peripheral artery disease (updating the 2005 guideline): a report of the American College of Cardiology Foundation/ American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol*. 2011;58:2020-2045.
62. Devereaux PJ, Mrkobrada M, Sessler DI, et al. Aspirin in patients undergoing noncardiac surgery. *N Engl J Med*. 2014;370:1494–1503.
63. Au AG, Majumdar SR, McAlister FA. Preoperative thienopyridine use and outcomes after surgery: a systematic review. *Am J Med*. 2012;125:87-99.

64. Hillis LD, Smith PK, Anderson JL, et al. 2011 ACCF/AHA Guideline for Coronary Artery Bypass Graft Surgery. A report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol*. 2011;58:e123-e210.
65. Webster SE, Payne DA, Jones CI, et al. Anti-platelet effect of aspirin is substantially reduced after administration of heparin during carotid endarterectomy. *J Vasc Surg*. 2004;40:463-468.
66. James PA, Oparil S, Carter BL, et al. 2014 evidence-based guideline for the management of high blood pressure in adults: report from the panel members appointed to the Eighth Joint National Committee (JNC 8). *JAMA*. 2014;311:507-520.
67. Rosendorff C, Lackland DT, Allison M, et al. Treatment of hypertension in patients with coronary artery disease: a scientific statement from the American Heart Association, American College of Cardiology, and American Society of Hypertension. *Circulation*. 2015;131:e435–e470.
68. Rosenman DJ, McDonald FS, Ebbert JO, et al. Clinical consequences of withholding versus administering renin-angiotensin-aldosterone system antagonists in the preoperative period. *J Hosp Med*. 2008;3:319–325.
69. Mudumbai SC, Takemoto S, Cason BA, et al. Thirty-day mortality risk associated with the postoperative nonresumption of angiotensin-converting enzyme inhibitors: a retrospective study of the Veterans Affairs Healthcare System. *J Hosp Med*. 2014;9:289-296.
70. Lee SM, Takemoto S, Wallace AW. Association between withholding angiotensin receptor blockers in the early postoperative period and 30-day mortality: a cohort study of the Veterans Affairs Healthcare System. *Anesthesiology*. 2015;123:288-306.
71. Mangano DT, Layug EL, Wallace A, et al. Effect of atenolol on mortality and cardiovascular morbidity after noncardiac surgery. *N Engl J Med*. 1996;335:1713-1720.

72. Poldermans D, Boersma E, Bax JJ, et al. The effect of bisoprolol on perioperative mortality and myocardial infarction in high-risk patients undergoing vascular surgery. *N Engl J Med*. 1999;341:1789-1794.
73. Yang H, Raymer K, Butler R, et al. The effects of perioperative beta-blockade: results of the Metoprolol after Vascular Surgery (MaVS) study, a randomized controlled trial. *Am Heart J*. 2006;152:983–990.
74. Juul AB, Wetterslev J, Gluud C, et al. Effect of perioperative beta blockade in patients with diabetes undergoing major non-cardiac surgery: randomised placebo controlled, blinded multicentre trial. *BMJ*. 2006;332:1482.
75. Wijeysondera DN, Duncan D, Nkonde-Price C, et al. Perioperative beta blockade in noncardiac surgery: a systematic review for the 2014 ACC/AHA Guideline on perioperative cardiovascular evaluation and management of patients undergoing noncardiac surgery. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation*. 2014;130:2246-2264.
76. London MJ, Hur K, Schwartz GG, et al. Association of perioperative beta-blockade with mortality and cardiovascular morbidity following major noncardiac surgery. *JAMA*. 2013;309:1704-1713.
77. Lindenauer PK, Pekow P, Wang K, et al. Perioperative beta-blocker therapy and mortality after major noncardiac surgery. *N Engl J Med*. 2005;353:349-361.
78. Beattie WS, Wijeysondera DN, Karkouti K, et al. Acute surgical anemia influences the cardioprotective effects of beta-blockade: a single-center, propensity-matched cohort study. *Anesthesiology*. 2010;112:25-33.
79. Wijeysondera DN, Beattie WS, Wijeysondera HC, et al. Duration of preoperative beta-blockade and outcomes after major elective noncardiac surgery. *Can J Cardiol*. 2014;30:217-223.

80. Ashes C, Judelman S, Wijeysondera DN, et al. Selective beta 1-antagonism with bisoprolol is associated with fewer postoperative strokes than atenolol or metoprolol: a single-center cohort study of 44,092 consecutive patients. *Anesthesiology*. 2013;119:777-787.
81. Mashour GA, Sharifpour M, Freundlich RE, et al. Perioperative metoprolol and risk of stroke after noncardiac surgery. *Anesthesiology*. 2013;119:1340–1346.
82. Hoeks SE, Scholte Op Reimer WJ, van Urk H, et al. Increase of 1-year mortality after perioperative beta-blocker withdrawal in endovascular and vascular surgery patients. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2007;33:13-19.
83. Shammash JB, Trost JC, Gold JM, et al. Perioperative beta-blocker withdrawal and mortality in vascular surgical patients. *Am Heart J*. 2001;141:148-153.
84. Wijeysondera DN, Bender JS, Beattie WS. Alpha-2 adrenergic agonists for the prevention of cardiac complications among patients undergoing surgery. *Cochrane Database Syst Rev*. 2009;4:CD004126.
85. Devereaux PJ, Sessler DI, Leslie K, et al. Clonidine in patients undergoing noncardiac surgery. *N Engl J Med*. 2014;370:1504-1513.
86. Blaudszun G, Lysakowski C, Elia N, et al. Effect of perioperative systemic alpha2 agonists on postoperative morphine consumption and pain intensity: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Anesthesiology*. 2012;116:1312-1322.

CAPÍTULO 5

OS BENEFÍCIOS TECNOLÓGICOS E O POTENCIAL RISCO DE COMPLICAÇÕES NO PÓS-OPERATÓRIO DO IMPLANTE DE MARCAPASSO

Adriana Koury Xavier Jurubeba;
Ale Saleh Khanjar;
Amanda Silva Fraga;
Danielle Caiado de Castro Dragalzew;
James Martins Grion;
Juan Phillipe Vazquez Ribeiro;
Nicole Monteiro de Melo;
Robson Amaro do Nascimento Xisto

RESUMO

Apesar dos avanços significativos e do desenvolvimento de novas terapias, as doenças cardiovasculares (DVC) se mantêm como a principal causa de morte e morbidade no mundo. Vários tipos de tratamento, porém, foram e vem sendo desenvolvidos, com o objetivo de mudar essa realidade. Um dos exemplos nesse sentido foi a criação do marcapasso, uma tecnologia que passou por grandes avanços que aumentaram sua segurança e eficácia no tratamento de pessoas com bradiarritmias. A estimulação repetida de células em regiões especializadas do marcapasso do coração e a transmissão do estímulo por meio dos ventrículos servem como evidência de que a função elétrica do coração é necessária para um papel mecânico regular (bomba). O desenvolvimento de potenciais de ação em células cardíacas individuais está ligado à atividade elétrica miocárdica e ao funcionamento elétrico regular do coração. Um recipiente ou iniciador de pulso que abriga a bateria e os componentes eletrônicos, assim como linhas que se conectam ao miocárdio para fornecer um pulso despolarizante e detectar estimulação cardíaca intrínseca, são partes do marcapasso. Os marcapassos modernos possuem unidades para apoiar pacientes com outras doenças, como insuficiência cardíaca, que ocorre quando o coração não bombeia com a força necessária. Embora muitos marcapassos sejam eficazes no tratamento de diferentes tipos problemas cardíacos, eles também apresentam algumas complicações, que devem ser corrigidas em tempo hábil.

PALAVRAS-CHAVE: Marca-Passo Artificial; Bradicardia; Síndrome do nó sinusal; Cardiopatias; Insuficiência cardíaca.

1. BREVE HISTÓRIA DA ESTIMULAÇÃO CARDÍACA

Em 1958, Arne Larsson, um sueco de 43 anos, sofria de graves ataques causados pela síndrome de Stokes-Adams. Ele precisava de reanimações quase diárias e estava prestes a desistir. Sua esposa soube de um médico em Estocolmo, na Suécia, que inventou um dispositivo que podia estimular o coração. Isso estava sendo investigado em animais, mas não havia experiência humana. No outono do mesmo ano, em uma cirurgia secreta, o Dr. Rune Elmqvist, que desenvolveu o dispositivo, e o Dr. Ake Senning, um cardiologista, implantaram o dispositivo em Larsson¹.

Elmqvist desenvolveu o dispositivo enquanto trabalhava como engenheiro na Elema-Schonander, posteriormente conhecida como Siemens. Embora o primeiro dispositivo tenha durado apenas algumas horas, um substituto estava disponível para implante. O procedimento foi bem-sucedido e Larsson recebeu um total de 26 dispositivos durante sua vida. Ele faleceu em 2001, após uma batalha contra o melanoma aos 86 anos, sobrevivendo a Senning e Elmqvist. Em 1994, a Siemens vendeu sua linha de marcapassos para a St. Jude Medical, que passou a fazer parte dos Laboratórios Abbott em 2017¹.

Embora o primeiro implante tenha sido bem-sucedido – mas não isento de complicações elétricas –, isso não abriu rapidamente o caminho para sua utilização generalizada. A primeira implantação de marcapasso cardíaco nos Estados Unidos ocorreu no Hospital Millard Fillmore em Buffalo, Nova York, em 1960. Enquanto trabalhava em seu laboratório na Universidade de Buffalo, Wilson Greatbatch cometeu um erro que levou à invenção de um dispositivo elétrico circuito que permitiria fornecer um impulso elétrico a uma certa taxa por minuto. Ao colocar um grande resistor em um circuito oscilador, ele percebeu que esse circuito produziria uma saída elétrica a uma taxa regular. Com isso, alimentou o circuito com baterias de óxido de mercúrio e envolveu toda a unidade em silicone, passando a produzir cerca de 50 desses dispositivos em sua garagem².

Em 6 de junho de 1960, o Dr. William Chardack implantou o marcapasso de Greatbatch em um homem de 77 anos, que sofria de bloqueio cardíaco completo. Este procedimento prolongou a vida do paciente em 18 meses e marcou o início de muitos outros implantes. Desde o primeiro implante em 1960, o procedimento é muito mais comum, com mais de 750.000 marcapassos permanentes implantados anualmente somente nos Estados Unidos³.

Sete anos depois, em 1967, Buchanan et al⁴ relatam o primeiro implante de marcapasso cardíaco permanente em um cão Basenji macho de 10 anos de idade. O animal sofria ataques de insuficiência cardíaca (IC), causados por bloqueio cardíaco completo. Tratava-se de um sistema epicárdico, necessitando de toracotomia para o sistema de taxa fixa implantado. O primeiro implante de marcapasso cardíaco transvenoso em um

ção foi relatado por Musselman et al⁵, em 1976. A abordagem transvenosa é considerada uma abordagem mais segura e menos traumática do que o implante epicárdico, que geralmente requer uma abordagem abdominal e incisão do diafragma para acesso à superfície epicárdica do ventrículo esquerdo⁵.

2. COMPONENTES DO SISTEMA DE MARCAPASSO

Os primeiros marcapassos eram pouco mais do que uma bateria e um cronômetro. Não tinham capacidade de detecção, a frequência de estimulação era fixa e não havia comunicação com o dispositivo para programação ou recuperação de informações diagnósticas. O primeiro marcapasso inventado pela Greatbatch incluía apenas oito componentes. O procedimento cirúrgico – uma toracotomia – oi era muito mais complexo do que a abordagem transvenosa atual e um eletrodo epicárdico teve de ser costurado na superfície do coração².

Os marcapassos atuais têm capacidade de programação, contêm inúmeros componentes e são capazes de comunicação sem fio completa, permitindo que os médicos monitorem os dispositivos quando os pacientes estão em casa, sem qualquer interação do paciente para iniciar a transmissão. Houve progresso desde o primeiro marcapasso simples que fornecia um pulso de estimulação ao coração, independentemente da atividade intrínseca, até os dispositivos altamente programáveis atuais, permitindo a sincronização dos ventrículos esquerdo e direito enquanto era acionado por um impulso atrial intrínseco. Os componentes necessários para o funcionamento do marcapasso incluem um ou vários eletrodos de estimulação e o gerador do marca-passo, incluindo bateria, saída e circuitos de detecção².

2. FISILOGIA DO CORAÇÃO

O coração é uma bomba eletromecânica métrica cujo funcionamento depende da origem e transmissão de potenciais de ação, acompanhados de relaxamento e de uma fase de refratariedade, até que um estímulo sucessivo seja produzido. Os canais iônicos transportadores de impulso para dentro (Na^+ e Ca^{2+}) e para fora (K^+) são ligados e desligados consecutivamente durante os potenciais de ação miocárdicos. As formas de onda do potencial de ação variam em partes separadas do coração, devido a variações na articulação dos canais de Na^+ , Ca^{2+} e K^+ . Essas variações resultam em uma circulação de impulso unidirecional e na criação de ritmos cardíacos usuais⁶.

A função elétrica do coração dos mamíferos é necessária para um papel mecânico regular (bomba), como evidenciado pela estimulação sucessiva de células em áreas especializadas de marcapasso do coração e pela transmissão de estímulos pelos ventrículos. A criação de potenciais de ação em células cardíacas discretas é atribuída ao empreendimento elétrico

miocárdico e ao funcionamento elétrico cooperado normal de todo o coração. Alterações na função do canal causadas por doenças hereditárias ou adquiridas afetam a repolarização do potencial de ação e podem resultar em arritmias com risco de vida⁶.

3. NOÇÕES BÁSICAS DE ESTIMULAÇÃO CARDÍACA

A atividade cardíaca normal começa no nó sinusal, onde células com automaticidade intrínseca atuam como células marcapasso. As frentes de ondas elétricas se espalham pelos átrios até o nó atrioventricular (AV), por onde passam para entrar no sistema His-Purkinje, se espalhar rapidamente e despolarizar os ventrículos. Quando a automaticidade cardíaca intrínseca ou a integridade da condução falham, a excitabilidade elétrica do tecido cardíaco permite que um pequeno estímulo elétrico externo leve os miócitos ao limiar, resultando em despolarização dos miócitos vizinhos por meio de processos biológicos que consomem energia e na propagação de uma frente de onda elétrica, com contração muscular via acoplamento excitação-contratação. Os marcapassos fornecem esse estímulo externo⁷.

Os marcapassos consistem em um gerador de pulso e um contato metálico, que contém a bateria e os componentes eletrônicos, e eletrodos, que entram em contato com o miocárdio para fornecer um pulso despolarizante e detectar a atividade cardíaca intrínseca. Os materiais de isolamento separam os cabos condutores e os eletrodos da ponta do condutor. Dependendo da relação entre os cabos, os condutores podem ser projetados como coaxiais (um tubo dentro de um tubo) ou coradiais (bobinas lado a lado). A fixação do eletrodo ao miocárdio pode ser ativa – com uma hélice eletricamente ativa em sua ponta para estabilidade mecânica – ou passiva – dentes eletricamente inertes ancoram o eletrodo. A ruptura dos elementos condutores e dos materiais de isolamento resulta em alta impedância (fratura) ou baixa impedância devido a curto-circuito (quebra de isolamento), respectivamente. A estimulação ocorre quando uma diferença de potencial (tensão) é aplicada entre os 2 eletrodos⁷.

Na estimulação bipolar, a diferença de potencial ocorre entre a ponta do eletrodo (cátodo) e um anel proximal (ânodo). Com a estimulação unipolar, a corrente é administrada entre a ponta do eletrodo e a lata do gerador de pulsos. A quantidade mínima de energia necessária para despolarizar o miocárdio é conhecida como limiar de estimulação. O estímulo entregue é caracterizado pela sua amplitude (medida em volts) e sua duração (medida em milissegundos). A energia necessária para estimular o miocárdio depende da largura de pulso programada e da voltagem fornecida entre os eletrodos. Existe uma relação exponencial (curva força-duração) entre o limiar de estimulação e a amplitude e duração do pulso⁸.

Clinicamente, esse processo é relevante, pois a otimização da largura e amplitude do pulso pode afetar significativamente o consumo de corrente e a longevidade da bateria. Outro uso clínico para esses parâmetros inclui a

reprogramação para evitar a estimulação extracardíaca (por exemplo, frênica), diminuindo a voltagem de estimulação para minimizar o risco de captura de campo distante e aumentando a largura do pulso para garantir a estimulação cardíaca⁸.

Na implantação, um limiar aceitável típico é inferior a 1,5 V, com uma largura de pulso de 0,5 ms, mas isso pode variar. Valores mais altos são aceitos para derivações do seio coronário. Os eletrodos do marcapasso são construídos com colares de liberação de esteroides para prevenir a fibrose tecidual dos eletrodos e mitigar o aumento do limiar ao longo do tempo que seria observado de outra forma⁹.

Com larguras de pulso mais longas, é necessário menos voltagem para estimular o coração. Os requisitos de energia, que são função da largura de pulso e da tensão programadas, são maiores em larguras de pulso muito curtas e muito longas. A energia gasta é menor quando a largura do pulso é mantida constante em 0,4 a 0,5 ms e a tensão é ajustada para ter uma margem de segurança adequada⁹.

A relação entre tensão, corrente e resistência é definida pela Lei de Ohm ($V = IR$), onde V = tensão, I = corrente e R = resistência. Classicamente, a lei de Ohm usa impedância, que inclui os efeitos da indutância e da capacitância no fluxo oposto. Porém, para fins clínicos, apenas a resistência é utilizada. Os condutores dos eletrodos de estimulação são projetados para ter uma baixa resistência interna e minimizar o desperdício de energia na forma de calor resistivo¹⁰.

Considerando que os marcapassos permanentes geram uma voltagem constante, quanto maior for a resistência de estimulação (a carga, resistência à passagem da corrente pelo tecido), menor será o consumo de corrente ($I = V/R$) e a taxa de esgotamento da bateria por cada impulso de estimulação. Assim, os eletrodos de ponta de chumbo são otimizados para terem uma resistência relativamente alta (tipicamente 400 a 1.200 Ω), reduzirem o fluxo de corrente e preservarem a bateria¹⁰.

Até 50% da corrente drenada da bateria é utilizada para estimulação, enquanto a outra metade é destinada para funções de detecção e manutenção (algoritmos e armazenamento de eletrogramas). A resistência é afetada por muitos fatores, incluindo interface eletrodo-tecido, posição corporal e edema tecidual, mas alterações abruptas (>30%) podem sugerir mau funcionamento do eletrodo¹⁰.

Os marcapassos iniciais funcionavam apenas como dispositivos de estimulação e não eram capazes de detectar a atividade cardíaca intrínseca. A estimulação assíncrona gerou uma frequência cardíaca mínima, mas foi complicada pela dissociação atrial e ventricular e competição entre os impulsos de estimulação e a atividade cardíaca intrínseca. Isso resultou no desenvolvimento de modos de detecção e de ritmo de demanda¹¹.

Detecção, nesse caso, é o processo pelo qual um marcapasso determina o momento da despolarização cardíaca da câmara em que o eletrodo está. Para detectar com eficácia, o marcapasso deve registrar

eficazmente os sinais de despolarização de campo próximo, rejeitar os sinais de repolarização de campo próximo (ondas T) e os sinais de campo distante – sinais gerados por tecidos com os quais o eletrodo não está em contato –, assim como sinais não fisiológicos, como a interferência eletromagnética gerada por telefones celulares, entre outros¹¹.

Os canais atriais são otimizados para detecção na faixa de frequência de 80 a 100 Hz e os canais ventriculares na faixa de 10 a 30 Hz. As faixas de amplitude típicas para sinais registrados nas derivações atriais e ventriculares são de 1,5 a 5 mV e de 5 a 25 mV, respectivamente. Amplitudes do eletrograma abaixo desses valores podem levar à subdetecção, à falha na detecção da despolarização cardíaca, com possível administração inadequada de pulsos de estimulação³.

3.1 MODO DE RITMO

Em resposta a um sinal intracardíaco detectado, o marcapasso pode inibir a saída, disparar a saída ou estimular em uma câmara diferente após um atraso temporizado. Essa função é controlada pelo modo de estimulação programado, descrito em um código de 4 ou 5 letras – como, por exemplo, DDDR –, sendo que¹¹:

- a 1ª posição identifica a câmara estimulada – A para átrio, V para ventrículo, D para duplo/ambos;
- a 2ª posição corresponde à câmara detectada;
- a 3ª posição indica a resposta do dispositivo aos eventos detectados - I para inibição, T para disparo ou D para duplo/ambos;
 - a 4ª posição se refere à resposta de frequência;
 - a 5ª posição, quando usada, indica se a estimulação multissítio é empregada no átrio (A), no ventrículo (V) ou em ambos (D).

Em relação à resposta do dispositivo (posição 3 no código), a inibição indica que um evento detectado inibe a estimulação e inicia um novo ciclo de temporização. Se o ciclo de temporização – cuja duração é determinada pela frequência de estimulação programada – decorrer antes que outro evento seja detectado, então ocorrerá estimulação. Isso é mais comumente observado na estimulação de câmara única, como VVI ou VVIR, também chamada de estimulação por demanda¹¹.

A presença de uma despolarização intrínseca acima da frequência de estimulação inibe a estimulação. Se a frequência intrínseca cair abaixo da frequência programada, ocorre estimulação. A resposta em frequência detecta atividade física, como exercício, e aumenta funcionalmente a frequência mais baixa (encurta a duração do ciclo) para estimulação. Com a estimulação desencadeada, um evento detectado pode desencadear a estimulação na mesma câmara ou, normalmente após um atraso

programado, na outra câmara. Um modo acionado sozinho é raramente usado⁷.

Com o modo duplo (por exemplo, DDDR) tanto o disparo quanto a inibição são usados. No modo DDD, por exemplo, a inibição ocorre no átrio se a frequência auricular intrínseca exceder a frequência inferior programada. Um relógio atrioventricular é então iniciado. Na ausência de um evento ventricular intrínseco – que inibe a estimulação – é desencadeado um pico de estimulação ventricular¹².

Em todos os modos de estimulação, um limite de frequência inferior indica a frequência abaixo da qual ocorre a estimulação – esta é a frequência cardíaca mais lenta deve estar presente, embora algumas funcionalidades e algoritmos possam permitir exceções programáveis – e um limite de frequência superior indica a frequência mais rápida que o marcapasso irá estimular, embora a atividade cardíaca intrínseca não tenha esse limite. Os modos de estimulação mais comuns e sua utilidade clínica são¹³:

- **DDD** – a estimulação de câmara dupla padrão é usada quando o modo sinusal está intacto, mas a condução AV está prejudicada. A atividade sinusal é detectada e acionará a estimulação ventricular após um atraso AV programado (estimulação p-síncrona).
- **DDDR** – a resposta em frequência é adicionada quando a função sinusal e do nó AV estão anormais. o recurso de resposta em frequência fornece resposta cronotrópica. A maioria dos dispositivos modernos utiliza sensores para determinar a capacidade de resposta às demandas fisiológicas.
- **VVI e VVIR** – a estimulação ventricular é usada somente em pacientes com fibrilação atrial crônica ou pausas ou bradicardias infrequentes. O potencial para rastrear arritmias atriais é eliminado. A resposta em frequência fornece suporte cronotrópico quando necessário. Marcapassos de câmara única com eletrodos no ventrículo podem fornecer esses modos.
- **AAIR** – esse modo é reservado para disfunção isolada do nó sinusal com condução nodal AV intacta. Evita estimulação ventricular e, quando administrado por marcapasso monocâmara, elimina a necessidade de eletrodo que cruze a valva tricúspide.
- **VOO/DOO** – os modos assíncronos são programados para evitar o reconhecimento de atividade elétrica, mais comumente eletrocautério, sinais CMR ou outras interferências eletromagnéticas. Esses modos evitam a detecção da atividade elétrica extrínseca, que pode ser erroneamente interpretada como eventos cardíacos nativos, inibindo a estimulação ou conduzindo a uma estimulação ventricular rápida até ao limite superior da frequência, se a detecção ocorrer no eletrodo auricular. Na prática

clínica, esses modos são usados apenas temporariamente para evitar sobredetecção.

4. INDICAÇÕES PARA ESTIMULAÇÃO

Doenças do nó sinusal, nó AV, fibrose, inflamação, infarto ou outras condições comprometem a sinalização elétrica cardíaca. Geralmente, quando ocorrem bradicardias sintomáticas, a estimulação é indicada. Uma consideração importante é se a bradiarritmia é reversível. Nesse caso, é preferível um marcapasso temporário. Os exemplos, nesse caso, incluem doença de Lyme ou isquemia miocárdica inferior, que podem se apresentar com bradicardia alarmante, mas, muitas vezes, com recuperação espontânea em uma semana¹⁴.

As causas tratáveis de bradicardia devem ser consideradas e correspondem a medicamentos, uso de betabloqueadores, bloqueadores dos canais de cálcio, a maioria dos medicamentos antiarrítmicos, ivabradina e outros; apneia obstrutiva do sono, especialmente durante a apneia; infecções, como doença de Lyme, doença de Chagas, doença dos legionários, psitacose, febre Q, febre tifoide, entre outras; e condições metabólicas, incluindo hipotireoidismo, anorexia nervosa, hipotermia e hipóxia¹⁴.

Nos pacientes mais jovens, a hipervagotonia associada ao atletismo ou as crises vasovagais podem diminuir a frequência cardíaca. Quando a estimulação é necessária, o tipo de marcapasso – atrial, ventricular, de câmara dupla ou biventricular – é determinado pela natureza do defeito do sistema de condução, como nó sinusal, nó AV ou atraso de condução intraventricular, a exemplo do bloqueio de ramo esquerdo¹⁵.

4.1 DISFUNÇÃO DO NÓ SINUSAL

As indicações classe I para implante de marcapasso definitivo se tornam claras quando a bradicardia sinusal é responsável pelos sintomas. A bradicardia pode se manifestar como pausas ou incompetência cronotrópica, sendo essa última definida como a incapacidade de atingir 70% da frequência cardíaca máxima prevista para a idade ou 100 batimentos/min durante o esforço máximo. As indicações de classe II ocorrem quando uma anormalidade do nó sinusal é a causa provável dos sintomas, mas a correlação é difícil. A bradicardia sinusal <40 batimentos/min em um paciente com sintomas sugestivos de bradicardia constitui uma indicação de classe II para estimulação quando uma associação entre bradicardia e sintomas não pode ser definitivamente demonstrada¹⁶.

Da mesma forma, a síncope inexplicável em um paciente com evidência de disfunção do nó sinusal é uma indicação de classe II. Em muitos pacientes, os medicamentos causam bradicardia sinusal. Caso medicamentos – como bloqueadores dos canais de cálcio ou betabloqueadores – forem necessários, então o implante de marcapasso

permanente é razoável. As recomendações para marcapasso para disfunção do nó sinusal são descritas na Tabela 1¹⁵.

Tabela 1. Recomendações para estimulação permanente na disfunção do nó sinusal.

Classe I

Implante de marcapasso permanente é indicado para:

1. Bradicardia sintomática documentada, incluindo pausas sinusais frequentes que produzem sintomas;
2. Incompetência cronotrópica sintomática;
3. Bradicardia sinusal sintomática resultante da terapia medicamentosa necessária para condições médicas.

Classe IIa

Implantação de marcapasso permanente é razoável para:

1. Disfunção do nó sinusal com frequências cardíacas <40 batimentos/min, quando uma associação clara entre sintomas significativos consistentes com bradicardia e a presença real de bradicardia não foi documentada;
2. Síncope de origem inexplicada quando anormalidades clinicamente significativas da função do nó sinusal são descobertas ou provocadas em estudos eletrofisiológicos.

Classe IIb

Implante de marcapasso permanente pode ser considerado em:

1. Pacientes minimamente sintomáticos com frequência cardíaca crônica <40 batimentos/min enquanto acordados.

Classe III

Implante de marcapasso permanente não está indicado para:

1. Pacientes assintomáticos;
2. Pacientes para os quais foi claramente documentado que os sintomas sugestivos de bradicardia ocorrem na ausência de bradicardia;
3. Pacientes com bradicardia sintomática devido a terapia medicamentosa não essencial.

4.2 DOENÇA ADQUIRIDA DA CONDUÇÃO ATRIOVENTRICULAR

As indicações de classe I estão presentes em pacientes com doença grave de condução AV que apresentam risco de eventos catastróficos, como síncope, quedas ou morte súbita. Nessas condições, a doença de condução é comumente infranodal e frequentemente caracterizada por bradicardia de QRS largo. As condições de alto risco incluem bloqueio AV de segundo grau sintomático Mobitz tipo I (Wenckebach) ou tipo II, bloqueio AV avançado (bloqueio de 2 ou mais ondas P consecutivas) ou bloqueio AV completo (terceiro grau). Pacientes com bloqueio cardíaco completo assintomático ou

bloqueio AV avançado também precisam de estimulação, apesar de serem assintomáticos. Nesse caso, as recomendações para estimulação em anomalias adquiridas da condução atrioventricular correspondem a (Tabela 2)¹⁵:

Tabela 2. Recomendações para estimulação em anomalias adquiridas da condução atrioventricular

Classe I
Implante de marcapasso permanente é indicado para
1. Bloqueio AV de terceiro ou segundo grau avançado
a) Se associado a sintomas ou arritmias ventriculares;
b) Em pacientes acordados e assintomáticos:
i. Em ritmo sinusal, com assistolia documentada ≥ 3 s ou qualquer taxa de escape < 40 batimentos/min, ou originada abaixo do nó AV;
ii. Com FA e bradicardia com 1 ou mais pausas > 5 s;
iii. Com doenças neuromusculares, como distrofia muscular miotônica, síndrome de Kearns-Sayre, distrofia de Erb (distrofia muscular de cinturas) e atrofia muscular fibular, com ou sem sintomas. Isso é precipitado pelo exercício e na ausência de isquemia miocárdica;
iv. Com frequências ventriculares médias em vigília de 40 batimentos/min ou mais rápidas se houver cardiomegalia ou disfunção VE ou se o local do bloqueio estiver abaixo do nó AV.
2. Síncope recorrente, reproduzida pela indução de assistolia ventricular por MSC > 3 s.
Classe IIa
Implantação de marcapasso permanente é considerada:
1. No bloqueio AV de 3º grau persistente com taxa de escape > 40 batimentos/min em pacientes adultos assintomáticos sem cardiomegalia;
2. No bloqueio AV de 2º grau assintomático em níveis intra ou infra-His encontrado no estudo eletrofisiológico (HV > 100 ms);
3. No bloqueio AV de 1º ou 2º grau com sintomas semelhantes aos da síndrome do marcapasso ou comprometimento hemodinâmico;

4. Quando não foi demonstrado que a síncope seja causada por bloqueio AV e quando outras causas prováveis foram excluídas;

5. Na síncope neurocardiogênica sintomática associada a bradicardia, documentada espontaneamente ou no momento do teste de inclinação.

Classe IIb

Implantação de marcapasso permanente pode ser considerada para:

1. Doenças neuromusculares, como distrofia muscular miotônica, distrofia de Erb (distrofia muscular de cinturas) e atrofia muscular fibular com qualquer grau de bloqueio AV (incluindo bloqueio AV de 1º grau), com ou sem sintomas, devido à progressão imprevisível da doença de condução AV;

2. Bloqueio AV no contexto de uso de drogas e/ou toxicidade medicamentosa, quando se espera que o bloqueio repita mesmo após a suspensão do medicamento.

Classe III

Implante de marcapasso permanente não está indicado em:

1. Bloqueio AV assintomático de 1º grau ou fascicular e bloqueio AV de 2º grau tipo I no nível supra-His (nó AV);

2. Bloqueio AV que deverá ser resolvido e com pouca probabilidade de recorrência, como, por exemplo, toxicidade medicamentosa, doença de Lyme ou aumentos transitórios no tônus vagal ou durante hipóxia na síndrome de apneia do sono na ausência de sintomas;

3. Resposta cardioinibitória hipersensível assintomática à estimulação do seio carotídeo;

4. Síncope vasovagal situacional em que o comportamento de evitação é eficaz e preferido.

4.3 SÍNCOPE NEUROCARDIOGÊNICA

A síncope neuromediada é uma síndrome difícil de ser diagnosticada e tratada. Pacientes com hipersensibilidade confirmada do seio carotídeo – demonstrada por uma pausa de 3 s ou mais, com pressão do seio carotídeo reproduzindo sintomas – ou outras pausas cardioinibitórias neuromediadas podem se beneficiar do implante de marcapasso permanente. Embora a estimulação possa ser eficaz em pacientes com uma resposta cardioinibitória isolada, muitas vezes coexiste uma resposta vasodepressora, limitando a utilidade da estimulação. Até 20% dos pacientes com hipersensibilidade carotídea continuam a apresentar crises de síncope durante um acompanhamento de 5 anos após o implante de marcapasso. A síncope, nesse caso, pode estar relacionada ao componente vasodepressor da

síndrome. Em pacientes com síncope situacional – tosse, micção, entre outros – é importante evitar os gatilhos¹⁶.

4.4 DOENÇAS NEUROMUSCULARES

Muitas doenças neuromusculares progressivas, como as distrofias musculares, são de especial preocupação, dado o curso imprevisível da doença e sua predileção pelo músculo cardíaco e fibrose dentro e ao redor do sistema His-Purkinje. Uma indicação de classe I para estimulação ocorre quando é observado um bloqueio AV de 2º ou 3º grau, independentemente dos sintomas¹⁶.

4.5 INSUFICIÊNCIA CARDÍACA CONGESTIVA

Pacientes com função ventricular deprimida, intervalo QRS amplo e insuficiência cardíaca sintomática se beneficiam da estimulação de ressinchronização cardíaca, com reduções na insuficiência cardíaca e na mortalidade¹⁴.

5. FUNCIONAMENTO DA TERAPIA DE RESSINCRONIZAÇÃO CARDÍACA (TRC)

Apesar dos resultados promissores da TRC em pacientes com bradicardia, nem todos as pessoas submetidas à estimulação VD desenvolvem disfunção VE, pois algumas podem ser imunes à dissincronia sistólica induzida pela estimulação. Como a TRC é cara e apresenta alto índice de complicações, nem todos os pacientes devem recebê-la. Nesse caso, é relevante selecionar pessoas suscetíveis à dissincronia sistólica devido à estimulação ventricular repetida na bradicardia. Embora possa ser ideal encontrar indicadores basais de dissincronia sistólica induzida por estimulação, não há informações suficientes para orientar a seleção do paciente¹⁷.

Outro problema é a pró-arritmia induzida pela TRC, que pode estar ligada ao eletrodo do VE dentro da cicatriz epicárdica. É uma consequência incomum, mas significativa, que os medicamentos antiarrítmicos não conseguem tratar. Um desafio clínico surge quando a estimulação VE é desligada, pois a insuficiência cardíaca pode piorar. A ablação por cateter pode tratar arritmias recorrentes. Mas, os pacientes ainda precisam de tratamento adicional¹⁸.

Dados clínicos mostram que as mulheres se beneficiam mais da TRC do que os homens, mas menos mulheres, em comparação aos homens, participaram nos ensaios clínicos relacionados ao seu uso. O aumento da contratação de pacientes do sexo feminino pode reduzir a taxa de não respondentes. Embora a TRC não seja recomendada para pacientes com QRS estreito, uma das pesquisas de dados de pacientes descobriu que as

mulheres apresentaram resultados favoráveis com o desfibrilador em um comprimento de QRS menor do que os homens, o que reforça a necessidade de medicamentos específicos para o gênero¹⁸.

A TRC é uma terapia cara, o que dificulta o reembolso. O índice relativamente alto de complicações associadas, como resultado da estrutura complexa da veia coronária, é outro problema que afeta sua utilização na prática clínica. Em comparação com a estimulação do cardioversor desfibrilador implantável (CDI), a implantação requer mais conhecimento, experiência e treinamento. O deslocamento do eletrodo, a dissecação da implantação, assim como a ativação do nervo frênico são riscos associados à inserção da TRC. Por isso, mesmo apresentando indicações claras para TRC, uma parcela significativa dos pacientes recebeu CDI. Além disso, quase um quarto dos pacientes com insuficiência cardíaca tinha estimulação VD com porcentagem de estimulação ventricular frequente instalada¹⁶.

Uma proposta terapêutica multifacetada – como a ablação da junção AV ou o isolamento das veias pulmonares em conjunto com a TRC, pode melhorar o feedback com o auxílio do controle da frequência, pois a eficácia da TRC é reduzida na fibrilação atrial. O desenvolvimento de novas tecnologias é necessário para superar barreiras que impedem a ampla utilização da tecnologia. A via de acesso ao eletrodo do VE deve ser melhorada em pacientes desafiadores. Foi demonstrado que é seguro e eficaz implantar TRC com auxílio de um sistema de rastreamento eletromagnético baseado em sensores¹⁹.

6. COMPONENTES DO SISTEMA DE MARCAPASSO

Essencialmente, os primeiros marcapassos eram compostos por uma bateria e um cronômetro. Não tinham capacidade de detecção, a frequência de estimulação era fixa e não havia comunicação com o dispositivo para programação ou recuperação de dados diagnósticos. O primeiro marcapasso inventado pela Greatbatch incluía apenas oito componentes, sendo o procedimento cirúrgico muito mais complexo do que a abordagem transvenosa atual. A operação, nesse caso, consistia de uma toracotomia, sendo necessário costurar o eletrodo epicárdico na superfície do coração. Os marcapassos atuais têm enorme capacidade de programação, contêm milhares de componentes e são capazes de comunicação sem fio completa, permitindo que os médicos monitorem os dispositivos quando os pacientes estão em casa, sem qualquer interação do paciente para iniciar a transmissão¹³.

Houve progresso desde o primeiro marcapasso simples que fornecia um pulso de estimulação ao coração, independentemente da atividade intrínseca, até os dispositivos altamente programáveis atuais, permitindo a sincronização dos VE e VD enquanto era acionado por um impulso atrial intrínseco. Os componentes necessários para o funcionamento do

marcapasso incluem um ou vários eletrodos de estimulação e o gerador, incluindo bateria, saída e circuitos de detecção¹³.

6.1 MODOS DE PROGRAMAÇÃO

Os marcapassos podem ser programados para estimular e detectar em modo bipolar – ponta do eletrodo para anel do eletrodo – ou unipolar – ponta do eletrodo para gerador de pulso. A detecção bipolar é preferida devido à sua antena de detecção menor, que minimiza a detecção excessiva de sinais extracardíacos. A estimulação bipolar é indicada para minimizar a estimulação do músculo peitoral. Porém, quando os limiares bipolares são elevados ou a detecção está prejudicada – por exemplo, devido a um condutor danificado no eletrodo em anel –, a estimulação ou detecção unipolar pode ser interessante²⁰.

A sensibilidade programada é o menor sinal que será detectado como evento cardíaco. Por isso, uma configuração de 0,5 mV é duas vezes mais sensível que 1,0 mV. Geralmente, é preferível uma margem de segurança de detecção de 2 mV. Nesse caso, a sensibilidade é ajustada para melhorar a detecção excessiva ou insuficiente. Alguns dispositivos podem ajustá-la automaticamente, com base na amplitude medida dos eventos detectados. Dois tipos de arritmias relacionadas ao dispositivo e comumente encontradas são a taquicardia mediada por marcapasso e o comportamento da frequência superior, resultando em frequências ventriculares altas ou baixas²⁰.

6.1.1 Taquicardia mediada por marcapasso

Eventos ventriculares – batimentos ectópicos prematuros ou batimentos estimulados –, quando conduzidos retrógrados para os átrios, estabelecem um ciclo tortuoso de estimulação ventricular na frequência de rastreamento superior. A frente de onda retrógrada – condução ventrículo-atrial – é detectada no canal atrial, que então aciona a estimulação ventricular no final do intervalo AV programado. Cada batimento ventricular estimulado conduz de forma retrógrada, configurando uma taquicardia tortuosa mediada por marcapasso. O desacoplamento atrioventricular, devido à condução ventrículoatrial retrógrada, resulta em perfil hemodinâmico desfavorável e está associado a sensação de palpitações e plenitude no pescoço devido às ondas do cânone A²¹.

A taquicardia é encerrada pela aplicação magnética, que resulta em estimulação assíncrona e evita o rastreamento da onda P retrógrada, quebrando assim o ciclo, ou pelo uso de algoritmos. Os algoritmos reconhecem a estimulação ventricular na frequência de rastreamento superior e estendem o período refratário atrial pós-ventricular (PRAPV) ou estimulam o átrio simultaneamente com a estimulação ventricular por 1 ciclo. A extensão do PRAPV resulta em subdetecção atrial funcional, enquanto a estimulação atrial torna os átrios refratários ao impulso retrógrado²¹.

6.1.2 Comportamento da taxa superior

No modo de estimulação de câmara dupla, a frequência superior é determinada pelo período refratário atrial total (PRAT), que é uma combinação do atraso AV e do PRAPV. Se programado corretamente, o dispositivo rastreia de forma 1:1 até atingir a taxa superior programada. À medida que a frequência auricular aumenta, a estimulação ventricular não pode violar o limite superior da frequência, resultando em intervalos AV progressivamente mais longos. Isso é conhecido como marcapasso Wenckebach¹¹.

Porém, se a PRAT for excessivamente longa, pode ocorrer bloqueio abrupto de 2:1 com uma súbita desaceleração da frequência ventricular, o que pode causar sintomas. Isto ocorre porque, quando a frequência auricular atinge o PRAT, todos os outros eventos caem no PRAPV e não são monitorizados. A frequência de estimulação ventricular é metade da frequência máxima de seguimento. O comportamento indesejável da frequência superior é evitado pela atenção meticulosa aos intervalos, pela programação para permitir um intervalo de Wenckebach entre a frequência máxima de rastreamento e a frequência de bloqueio 2:1 e pela permissão do encurtamento adaptativo da frequência dos intervalos AV e PRAPV¹¹.

6.1.2 Chaves de modo inadequadas

Ocasionalmente, eventos de campo distante ou batimentos ectópicos frequentes resultam em contadores atriais elevados e detecção e classificação inadequadas de eventos como fibrilação atrial. É importante avaliar os exames antes de realizar intervenções terapêuticas para manejo de arritmias atriais²¹.

7. COMPLICAÇÕES RELACIONADAS AO IMPLANTE

As taxas de complicações da TRC variam de <1% a 6% com as ferramentas e técnicas de implante atuais. Elas são divididas em complicações imediatas/relacionadas ao procedimento, de médio prazo e de longo prazo ou tardias.

7.1 COMPLICAÇÕES IMEDIATAS RELACIONADAS AO PROCEDIMENTO

A colocação do eletrodo transvenoso requer punção venosa na região pré-peitoral. Devido à proximidade do ápice do pulmão com os alvos vasculares, o pneumotórax e o hemotórax ocorrem em até 1% dos casos. Durante a implantação, o risco é reduzido quando o acesso vascular usando marcos anatômicos é substituído pela visualização da veia com corte da veia cefálica, venografia contrastada ou orientação por ultrassom²²⁻²⁴.

A punção arterial e a colocação inadvertida de eletrodos de estimulação no sistema arterial são evitadas avançando o fio-guia na veia cava inferior, antes de avançar as bainhas para inserir os eletrodos. A colocação inadvertida do eletrodo do VD no VE por meio de um forame oval patente ou da veia cardíaca média é evitada durante o implante, avançando o eletrodo de estimulação pela válvula pulmonar e, em seguida, retirando-o para permitir que ele caia na cavidade do VD. No pós-operatório, se a posição do eletrodo for incerta, a radiografia lateral do tórax, a imagem oblíqua – oblíqua anterior direita e esquerda –, a ecocardiografia e a tomografia computadorizada podem ser úteis²⁴.

A morfologia do ramo direito durante a estimulação sugere uma derivação do lado esquerdo. As derivações intracavitárias do VE podem resultar em tromboembolismo e geralmente são reposicionadas ou, se descobertas tardiamente após o implante, a anticoagulação é instituída. O hematoma de bolsa que requer intervenção é pouco frequente (3,5%) e ocorre mais comumente em pacientes administrados com combinações de medicamentos anticoagulantes e antiplaquetários. A anticoagulação ininterrupta com varfarina reduz a taxa de formação de hematoma em comparação com a ponte de heparina perioperatória²⁵.

O uso ideal de novos anticoagulantes orais periprocedimentos permanece sem solução e, quando possível, eles são descontinuados 2 a 3 dias antes da colocação do marcapasso. A pericardite e o tamponamento cardíaco são complicações mecânicas associadas à perfuração cardíaca. As indicações para o reposicionamento de um eletrodo quando há suspeita de microperfuração incluem dor pericárdica refratária, derrame persistente ou função de estimulação ou detecção inaceitável. Os eletrodos de fixação passiva apresentam menor risco de perfuração, mas são usados com menos frequência que os eletrodos de fixação ativa, devido à maior facilidade de seleção do local e à facilidade de extração com esses últimos²⁶.

O reconhecimento da corrente negativa da lesão no registro do eletrocardiograma permite que os implantadores minimizem o risco de perfuração cardíaca. Micro e macrod deslocamentos são incomuns após o implante do dispositivo. O risco de deslocamento é maior para eletrodos de estimulação do seio coronário e eletrodos de fixação passiva^{27,28}.

7.2 COMPLICAÇÕES NO MÉDIO PRAZO

O hematoma agudo aumenta o risco de infecção de bolsa e sistêmica, enquanto o movimento do dispositivo e os subseqüentes deslocamentos dos eletrodos são raramente observados na prática atual. A manipulação da bolsa do marcapasso pode causar tensão indevida, resultando em mau funcionamento do eletrodo²⁹. O excesso de cicatriz no local da incisão está associado a resultados estéticos desfavoráveis, além de dor e desconforto. A cicatriz hipertrófica e a formação de quelóide são

resultados da formação excessiva de tecido intersticial durante o processo de cicatrização³⁰.

O quelóide tem uma superfície elevada e está frequentemente associado a prurido e fotossensibilidade. O risco de formação de quelóide e cicatriz hipertrófica é reduzido pelo uso de sutura monofilamento, boa técnica cirúrgica e prevenção de tensão excessiva na linha de sutura. Os quelóides próximos à linha de sutura são tratados com injeção intralesional de esteróides, cobertura de silicone e fototerapia a laser. A colocação do eletrodo do marcapasso pela válvula tricúspide (VT) raramente está associada à perfuração do folheto e impacto do seu movimento, gerando disfunção valvar³⁰.

Quando isso leva a alterações fibróticas crônicas na VT, muitas vezes, ocorre a amarração do folheto. As complicações associadas à disfunção do VT são evitadas pelo uso de bisturis macios e pelo cruzamento da valva em um plano inferior, evitando assim cordas na face septal da valva tricúspide. Os eletrodos do marcapasso geralmente acumulam fios fibrosos aderentes, compostos de material fibrótico ou trombos. Êmbolos recorrentes de estruturas móveis ecodensas aumentam o risco de hipertensão pulmonar e, em pacientes com forame oval patente, possivelmente acidente vascular cerebral³¹.

Outras complicações podem incluir dor nas bolsas ou inchaço no braço. A dor na bolsa raramente é relatada após o implante do dispositivo. A dor na bolsa na ausência de infecção do dispositivo ocorre quando o dispositivo é colocado no plano subcuticular, levando à estimulação dos corpúsculos de dor³². Ocasionalmente, a estimulação ventricular é associada à sensação desconfortável ou a dor. Na ausência de doença arterial coronariana clinicamente significativa, o tratamento é conservador, utilizando algoritmos para evitar a estimulação ventricular e, ocasionalmente, reposicionando o eletrodo para uma área onde o desconforto relacionado à estimulação seja mínimo. A presença de derivações no sistema venoso ou lesão endotelial durante a implantação pode predispor os pacientes ao desenvolvimento de trombose venosa e estenose, que podem se manifestar como edema unilateral ou síndrome da veia cava superior^{33,34}.

7.3 COMPLICAÇÕES TARDIAS

Por estar sujeito a estresse mecânico repetitivo a cada ciclo cardíaco e ao movimento da cintura escapular, o eletrodo é o componente que mais comumente falha. Normalmente, essa falha gera ruído não fisiológico causado pelo próprio eletrodo, que pode estar associado à sua alta impedância. Uma quebra de isolamento resulta em baixa impedância e detecção excessiva de sinais gerados pelas estruturas circundantes, como, por exemplo, músculos, à medida que os condutores são expostos³⁵.

Ângulo de entrada venoso agudo, acesso venoso medial próximo ao ligamento costoclavicular, curvas acentuadas na bolsa, idade jovem,

colocação subpeitoral do dispositivo, suturas apertadas e isolamento de silicone são fatores de risco associados à fratura do eletrodo e quebra do isolamento. Ocasionalmente, os limiares de estimulação e a impedância aumentam, muitas vezes, de forma gradual ao longo de meses, sem qualquer fratura detectável. Isso resulta do desenvolvimento de tecido cicatricial na interface miocárdica do eletrodo – bloco de saída – ou da deposição de cristais de hidroxiapatita de cálcio na interface tecido-eletrodo, que podem crescer até envolver o eletrodo³⁶.

A eluição de esteroides nas derivações de estimulação praticamente elimina o risco de bloqueio de saída. A impedância gradual pode ser mal interpretada como uma falha no eletrodo, mas é uma diferença importante. O aumento gradual da impedância não requer nenhuma ação em um eletrodo funcional, enquanto a falha do eletrodo pode exigir intervenção cirúrgica. As infecções por marcapasso podem envolver a bolsa, os eletrodos endovasculares associados e as válvulas. O risco é maior nas trocas subsequentes do gerador do que no procedimento de implante inicial. Diabetes, insuficiência cardíaca, insuficiência renal, uso de corticosteroides, hematoma pós-operatório, falta de profilaxia antibiótica, anticoagulação oral, infecção prévia por CDI, troca de gerador e uso de marcapasso temporário são fatores de risco conhecidos de infecção³⁷.

O momento da infecção depende da virulência do organismo. Ocorre mais comumente dentro de algumas semanas, mas pode aparecer até um ano após a cirurgia do dispositivo. A reintervenção precoce é o fator de risco mais forte para infecção. A reentrada na bolsa deve ser evitada com aspiração com agulha ou cirurgia, a menos que o inchaço seja muito tenso e doloroso. Vermelhidão, purulência, erosão, secreção de material gelatinoso, dor crônica na bolsa e local da incisão que não cicatriza, com ou sem afinamento, são sinais de infecção da bolsa. Infecções sistêmicas da corrente sanguínea e endocardite do eletrodo ou das válvulas estão associadas a febre, calafrios, hemoculturas positivas e presença de vegetações intracardíacas. O encaminhamento para um centro especializado no tratamento de infecções de dispositivos, a remoção completa do dispositivo e a terapia antibiótica direcionada oferecem melhores resultados³⁷.

7.4 TEMPO DE BATERIA

Pode ocorrer mau funcionamento com o esgotamento da bateria. O indicador de substituição eletiva indica que restam 90 dias de funcionamento confiável, enquanto o fim da vida útil indica uma bateria esgotada a ponto de um funcionamento imprevisível. Os recalls são incomuns em marcapassos, ao contrário dos CDI, e geralmente envolvem atualizações de software para remediar as consequências indesejadas do problema²¹.

8. RESSONÂNCIA MAGNÉTICA CARDÍACA (RMC) E MARCAPASSO

A RMC se tornou rotina entre os pacientes com marcapasso, sendo que 75% dos deles possivelmente precisarão realizá-la em algum momento após a implantação. Na década de 1980, eventos adversos, incluindo morte, ocorreram quando pacientes com marcapassos eram escaneados, pois os eletrodos poderiam atuar como antenas no ambiente de RMC, com correntes induzidas durante a imagem, levando ao risco de indução de arritmia, alterações no limiar de captura, e danos ao dispositivo. Com isso, as diretrizes internacionais passaram a considerar a RMC contraindicada para esses pacientes³⁹.

O desenvolvimento de marcapassos condicionais para RMC mudou essa realidade. Porém, muitos pacientes implantados ainda usam marcapassos não condicionais. Evidências tem indicado a segurança da RMC em pacientes com marcapassos implantados após o início da década de 1990, quando os exames de imagem passaram a ser realizados em um programa estabelecido por equipes integradas que incluem radiologistas, cardiologistas, enfermeiros especializados e físicos, com monitoramento contínuo durante a varredura. Os marcapassos fabricados desde essa época incluem filtros de passagem e outras tecnologias para torná-los mais resistentes. Em vários estudos maiores, que agora ultrapassam a análise de 1.000 exames, imagens de pacientes com marcapassos condicionais foram realizadas com segurança^{40,41}.

O maior risco potencial é o da reinicialização em pacientes dependentes de marcapasso, o que pode alterar o modo programado de assíncrono para síncrono e, conseqüentemente, permitir a sobredetecção dos sinais RMC e a inibir a saída de estimulação. Isso foi observado em um número limitado de dispositivos mais antigos de um fabricante específico⁴². Mas, quase todos os pacientes com sistemas condicionais agora podem obter imagens com segurança em centros que contam com a tecnologia de atendimento necessária⁴¹.

9. CUIDADOS NO FINAL DA VIDA

Durante os cuidados no final da vida, o marcapasso não precisa ser reprogramado ou desligado, uma vez que evitam a bradicardia sintomática incapacitante e não previne ou atrasa a morte natural. Por outro lado, o CDI deve ser desligado para evitar choques e desconforto desnecessários⁴³.

REFERÊNCIAS

1. Nicholls M. Pioneers in cardiology: Rune Elmqvist, MD. *Circulation*. 2007;5:109-111.
2. Beck H, Boden WE, Patibandla S, Kireyev D, Gutpa V, Campagna F, Cain ME, Marine JE. 50th anniversary of the first successful permanent pacemaker implantation in the United States: historical review and future directions. *Am J Cardiol*. 2010;106:810-818.
3. Nelson GD. A brief history of cardiac pacing. *Tex Heart Inst J*. 1993;20:12-18.
4. Buchanan JW, Dear MG, Pyle RL, Berg P. Medical and pacemaker therapy of complete heart block and congestive heart failure in a dog. *J Am Vet Med Assoc*. 1968;152:1099-1109.
5. Musselman EE, Rouse GP, Parker AJ. Permanent pacemaker implantation with transvenous electrode placement in a dog with complete atrioventricular heart block, congestive heart failure and Stokes-Adams Seizures. *J Small Anim Pract*. 1976;17:149-162.
6. Nerbonne JM, Kass RS: Molecular physiology of cardiac repolarization. *Physiol Rev*. 2005, 85:1205-53.
7. Hayes DL, Asirvatham SJ, Friedman PA. Cardiac Pacing, Defibrillation and resynchronization: a clinical approach. 3a ed. Chichester, UK: Wiley-Blackwell. 2013.
8. Stokes K, Bornzin G. The electrode–biointerface stimulation. In: Barold SS, editor. *Modern Cardiac Pacing*. Mount Kisco, NY: Futura Publishing Co. 1985:33-77.
9. Mond HG, Helland JR, Stokes K, Bornzin GA, McVenes R. The electrode-tissue interface: the revolutionary role of steroid-elution. *Pac Clin Electrophys*. 2014;37: 1232-1249.
10. de Voogt WG. Pacemaker leads: performance and progress. *Am J Cardiol*. 1999;83:187-191.

11. Tjong FVY, Reddy VY. Permanent leadless cardiac pacemaker therapy. *Circulation*. 2017;135:1458-1470.
10. Lindemans FW, Denier Van der Gon JJ. Current thresholds and liminal size in excitation of heart muscle. *Cardiovasc Res*. 1978;12:477-485.
11. Selvaraj RJ, Sakthivel R, Satheesh S, Pillai AA, Sagnol P, Jouven X, Dodinot B, Balachander J. Reuse of pacemakers, defibrillators and cardiac resynchronisation devices. *Heart Asia*. 2017;9:59-62.
12. Michalak M, Zawadzki J, Opolski G, Grabowski M. Patient with DDD pacemaker and recurrent syncope e case report. *Heart Beat Journal*. 2017;2:12-14.
13. Mulpuru SK, Madhavan M, McLeod CJ, Cha YM, Friedman PA: Cardiac pacemakers: Function, troubleshooting, and management: Part 1 of a 2-part series. *J Am Coll Cardiol*. 2017;69:189-210.
14. Nishii N, Miyoshi A, Kubo M, Miyamoto M, Morimoto Y, Kawada S, Nakagawa K, Watanabe A, Nakamura K, Morita H, Ito H. Analysis of arrhythmic events is useful to detect lead failure earlier in patients followed by remote monitoring. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2018;29:463-470.
15. Fang F, Jie ZY, Xia LX, Ming L, Zhan M, Fen GS, Cheuk-Man Y: Cardiac resynchronisation therapy and heart failure: Persepctive from 5P medicine. *Card Fail Rev*. 2015;1:35-37.
16. Butcher C, Mareev Y, Markides V, Mason M, Wong T, Cleland JG: Cardiac resynchronization therapy update: evolving indications, expanding benefit?. *Curr Cardiol Rep*. 2015;17:90.
17. Fang F, Jie ZY, Xia LX, Ming L, Zhan M, Fen GS, Cheuk-Man Y: Cardiac resynchronisation therapy and heart failure: Persepctive from 5P medicine. *Card Fail Rev*. 2015;1:35-37.

18. de Abreu RC, Fernandes H, da Costa Martins PA, Sahoo S, Emanuelli C, Ferreira L: Native and bioengineered extracellular vesicles for cardiovascular therapeutics. *Nat Rev Cardiol.* 2020;17:685-697.
19. Cohen IG, Gerke S, Kramer DB: Ethical and legal implications of remote monitoring of medical devices. *Milbank Q.* 2020;98:1257-1289.
20. Swerdlow CD, Ellenbogen KA. Implantable cardioverter-defibrillator leads: design, diagnostics, and management. *Circulation.* 2013;128:2062-2071.
21. Schoenfeld MH. Contemporary pacemaker and defibrillator device therapy: challenges confronting the general cardiologist. *Circulation.* 2007;115:638-653.
22. Parsonnet V, Roelke M. The cephalic vein cutdown versus subclavian puncture for pacemaker/ ICD lead implantation. *Pacing Clin Electrophysiol.* 1999;22:695-697.
23. Burri H, Sunthorn H, Dorsaz PA, et al. Prospective study of axillary vein puncture with or without contrast venography for pacemaker and defibrillator lead implantation. *Pacing Clin Electrophysiol.* 2005;28(1)S280-283.
24. Seto AH, Jolly A, Salcedo J. Ultrasound-guided venous access for pacemakers and defibrillators. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2013;24:370-374.
25. Birnie DH, Healey JS, Essebag V. Device surgery without interruption of anticoagulation. *N Engl J Med.* 2013;369:1571-1572.
26. Birnie DH, Healey JS, Essebag V. Management of anticoagulation around pacemaker and defibrillator surgery. *Circulation.* 2014;129:2062-2065.
27. van Gelder BM, Bracke FA. Current of injury (COI) pattern recorded from catheter delivered active fixation pacing leads. *Pacing Clin Electrophysiol.* 2008;31:786-787.
28. van Rees JB, de Bie MK, Thijssen J, et al. Implantation-related complications of implantable cardioverter-defibrillators and cardiac resynchronization therapy devices: a systematic review of randomized clinical trials. *J Am Coll Cardiol.* 2011; 58:995-1000.

29. Alvarez-Acosta L, Romero Garrido R, Farrais- Villalba M, et al. Reel syndrome: a rare cause of pacemaker malfunction. *BMJ Case Rep.* 2014;2014.
30. Al-Bawardy R, Krishnaswamy A, Bhargava M, et al. Tricuspid regurgitation in patients with pacemakers and implantable cardiac defibrillators: a comprehensive review. *Clin Cardiol.* 2013;36:249-254.
31. DeSimone CV, Friedman PA, Noheria A, et al. Stroke or transient ischemic attack in patients with transvenous pacemaker or defibrillator and echocardiographically detected patent foramen ovale. *Circulation.* 2013;128:1433-1441.
32. Furman S, Curtis AB, Conti JB. Recognition and correction of subcuticular malposition of pacemaker pulse generators. *Pacing Clin Electrophysiol.* 2001;24:1224-1227.
33. Shvilkin A, Ellis ER, Gervino EV, et al. Painful left bundle branch block syndrome: clinical and electrocardiographic features and further directions for evaluation and treatment. *Heart Rhythm.* 2016;13:226-232.
34. Squara F, Scarlatti D, Bres M, et al. Pacemaker induced painful left bundle-branch block. *Acta Cardiologica.* 2015;70:735.
35. Swerdlow CD, Ellenbogen KA. Implantable cardioverter-defibrillator leads: design, diagnostics, and management. *Circulation.* 2013;128: 2062-2071.
36. Marshall MVP, Baker P, Kiser A. Impedance rise leading to unnecessary ICD lead extraction. Paper presented at: The 5th Asia-Pacific Heart Rhythm Society Scientific Session. 2012.
37. Rohacek M, Baddour LM. Cardiovascular implantable electronic device infections: associated risk factors and prevention. *Swiss Med Wkly.* 2015;145: 14157.
38. Baddour LM, Epstein AE, Erickson CC, et al., for the Council on Cardiovascular Surgery and Anesthesia, Council on Cardiovascular Nursing, Council on Clinical Cardiology, Interdisciplinary Council on Quality of Care and

Outcomes Research. Update on cardiovascular implantable electronic device infections and their management: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2010;121:458-477.

39. Kalin R, Stanton MS. Current clinical issues for MRI scanning of pacemaker and defibrillator patients. *Pacing Clin Electrophysiol*. 2005;28:326-328.

40. Higgins JV, Watson RE Jr., Jaffe AS, et al. Cardiac troponin T in patients with cardiac implantable electronic devices undergoing magnetic resonance imaging. *J Interv Card Electrophysiol*. 2016;45:91-97.

41. Nazarian S, Hansford R, Roguin A, et al. A prospective evaluation of a protocol for magnetic resonance imaging of patients with implanted cardiac devices. *Ann Intern Med*. 2011;155: 415-424.

42. Higgins JV, Sheldon SH, Watson RE Jr., et al. "Power-on resets" in cardiac implantable electronic devices during magnetic resonance imaging. *Heart Rhythm*. 2015;12:540-544.

43. Pitcher D, Soar J, Hogg K, Linker N, Chapman S, Beattie JM, et al; CIED Working Group. Cardiovascular implanted electronic devices in people towards the end of life, during cardiopulmonary resuscitation and after death: guidance from the Resuscitation Council (UK), British Cardiovascular Society and National Council for Palliative Care. *Heart*. 2016;102(7):A1-A17.

CAPÍTULO 6

ETIOLOGIA, POSSÍVEIS FATORES DE RISCOS E ASPECTOS RELACIONADOS À IDENTIFICAÇÃO E PREVENÇÃO DA MORTE SÚBITA CARDÍACA

Adriana Koury Xavier Jurubeba;
Ale Saleh Khanjar;
Amanda Silva Fraga;
Danielle Caiado de Castro Dragalzew;
James Martins Grion;
Juan Phillipe Vazquez Ribeiro;
Nicole Monteiro de Melo;
Robson Amaro do Nascimento Xisto

RESUMO

A morte súbita cardíaca (MSC) é uma morte súbita inesperada devido a uma doença cardíaca, que quase sempre é confirmada no exame post-mortem. A morte inesperada ocorre dentro de uma hora após o início dos sintomas e é atribuída a uma causa cardíaca. Apesar de ser responsável por quase metade de todas as mortes relacionadas com doença arterial coronariana (DAC), sua incidência está diminuindo devido ao avanço contínuo na prevenção, tratamento e manejo. O uso cada vez maior de desfibrilador cardíaco implantável (CDI) tem sido um fator importante no declínio desses números. A DAC continua a ser a principal patologia associada à MSC, porém as mortes por DAC diminuíram de forma significativa nas últimas décadas. Os avanços nas estratégias de tratamento agudo e na prevenção contribuíram para esse declínio. Como consequência, a incidência de MSC e DAC tem diminuído paralelamente. O aumento do conhecimento e da pesquisa está melhorando a compreensão dos mecanismos em torno da doença.

PALAVRAS-CHAVE: Morte súbita cardíaca; Parada cardíaca; Doença da artéria coronariana; Doenças cardiovasculares; Desfibriladores implantáveis

1. MORTE SÚBITA CARDÍACA: EPIDEMIOLOGIA

A cada ano, cerca de 0,1% da população dos Estados Unidos e da Europa sofre uma parada cardíaca extra-hospitalar avaliada por serviços

médicos. A morte súbita cardíaca (MSC) é mais provável de ocorrer em homens e entre 66 e 68 anos de idade¹⁻³. A MSC em atletas jovens é rara, mas ainda é uma causa notável de morte. O início da manhã e o final da tarde apresentam picos circadianos de mortes e segunda-feira é o dia da semana com mais mortes⁴.

Dados de outras partes do mundo são limitados, porém, é possível estimar que a proporção de MSC relacionada com DAC é paralela à incidência de mortalidade por DAC, como foi demonstrado nos países ocidentais. Isto é evidenciado no Japão, conhecido por ter baixa incidência e mortes por DAC e, portanto, baixas taxas de MSC. Além disso, há muita variação geográfica na MSC relacionada à DAC, com taxas possivelmente altas na Ásia Central, Oceania e Europa Oriental².

Diferentes estudos demonstraram que o consumo máximo de oxigênio (VO₂ max) – um indicador de aptidão cardiorrespiratória – é um preditor independente do risco de MSC. Da mesma forma, a depressão do segmento ST induzida pelo exercício e a duração prolongada do QRS em indivíduos em repouso são preditores de MSC⁵⁻⁷. Outros fatores independentes clássicos associados são tabagismo, infarto do miocárdio (IM) prévio, diabetes mellitus tipo 2 (DM2), índice de massa corporal (IMC), pressão arterial sistólica e proteína C reativa⁷. Curiosamente, o uso frequente na sauna está associado a um risco reduzido de MSC, doença cardiovascular (DCV) e mortalidade por todas as causas⁶.

2. MORTE SÚBITA CARDÍACA: ETIOLOGIA

As DCV não detectadas são responsáveis pela maioria dos casos de MSC. Os defeitos cardíacos congênitos que causam MSC são mais prevalentes em pessoas mais jovens, enquanto a DAC é o principal contribuinte para casos de MSC em indivíduos com mais de 35 anos de idade⁸⁻¹⁰. A DAC está envolvida em 80% dos casos, se tornando a causa mais comum de MSC, enquanto as cardiomiopatias e as canalopatias genéticas são causas remanescentes proeminentes. O mecanismo predominante da MSC é uma forma de arritmia ventricular, responsável por 84% dos casos. Os tipos mais comuns de arritmias ventriculares que levam à MSC são TV e FV. Porém, a atividade elétrica sem pulso (AESP) e a bradiarritmia também podem levar à MSC e à SCA^{11,12}. Na autópsia, a DAC, a cardiomiopatia hipertrófica (CMH) com ou sem obstrução e a estenose valvular aórtica são as causas mais comuns de MSC. Uma pequena porcentagem de casos, entretanto, não apresenta alterações estruturais¹⁰.

2.1 ETIOLOGIA ESTRUTURAL

A MSC é responsável por quase metade de todas as mortes relacionadas com DAC, e pensa-se que a DAC é a causa estrutural de cerca de 80% de todas as MSC. Isso, porém, varia de acordo com idade, sexo, raça

e etnia. No Oregon SCD Study, por exemplo, a DAC foi a segunda condição mais comum (22%) subjacente à MSC entre indivíduos com idade entre 5 e 34 anos. O espectro de condições subjacentes à MSC relacionada à DAC inclui isquemia transitória, síndromes coronarianas agudas (SCA), fisiopatologia relacionada à cicatriz e cardiomiopatias isquêmicas¹³.

O risco de MSC é maior no primeiro mês após um infarte do miocárdio (IM) e diminui ao longo do tempo, embora os pacientes que desenvolvem remodelação ventricular e insuficiência cardíaca (IC) tenham um aumento subsequente de risco. Porém, dois terços da MSC relacionada à DAC ocorrem como a primeira manifestação clínica em indivíduos supostamente de baixo risco com base nos métodos atuais de previsão de risco, contrariando os esforços para reduzir a carga da MSC relacionada à DAC¹⁴.

A doença cardíaca isquêmica (DCI) é comumente causada por DAC aterosclerótica. Artérias coronárias anômalas com variações na origem ou no curso são incomuns, mas são observadas em MSC entre atletas. Anomalias com isquemia obrigatória – como, por exemplo, tronco da coronária esquerda se originando da artéria pulmonar – são raras além da infância, enquanto variantes sem isquemia obrigatória, mas com cursos malignos – como entre a aorta e a artéria pulmonar – podem se apresentar em coortes mais antigas¹⁰.

As cardiomiopatias não isquêmicas envolvidas na MSC incluem CMH, cardiomiopatia dilatada, cardiomiopatia restritiva, cardiomiopatia arritmogênica do ventrículo direito (CAVD) e não compactação do ventrículo esquerdo, uma cardiomiopatia rara devido à formação anormal do miocárdio durante o início da embriogênese¹⁵. Cerca de 15% da MSC na sociedade ocidental ocorre em pacientes com outras doenças cardíacas estruturais não isquêmicas, incluindo cardiomiopatias dilatadas, CMH, CAVD, doenças infiltrativas (sarcoïdose, amiloidose), miocardite e anomalias congênitas. A MSC causada por cardiomiopatias não isquêmicas é maior em populações mais jovens, com 15 a 30% da MSC ocorrendo em pessoas com menos de 35 anos^{15,16}.

A doença cardíaca valvular, por sua vez, causa MSC de forma mecânica e arritmogênico. Dados sugerem que a estenose aórtica grave representa um risco de 5 a 7% de MSC. O prolapso da válvula mitral tem sido associado à MSC devido a arritmias ventriculares, com um risco estimado de 0,2 a 1,9%, mas sua incidência é indefinida¹⁷.

2.2 FATORES ADICIONAIS

As causas da MSC diferem amplamente entre as coortes de idade. O número total de MSC devido à doença arterial coronariana (DAC) diminuiu nos últimos 50 anos. As estratégias de reperfusão coronária – incluindo terapia trombolítica e intervenções percutâneas – revolucionaram o tratamento do infarte agudo do miocárdio (IAM), levando a uma redução na

mortalidade aguda, mas também minimizaram o tamanho do infarte e a carga cicatricial e, portanto, substratos potencialmente arrítmicos¹⁸.

A terapia para o manejo da DCI também registrou avanços quantitativos com a introdução de betabloqueadores, inibidores da enzima de conversão da angiotensina e terapias mais potentes com estatinas e antiplaquetários. Fox et al¹⁸ observaram uma redução de 49% na MSC por DIC entre 1950 e 1999 na coorte do Framingham Heart Study, sendo que 48% dos que morreram repentinamente não tinham DAC conhecida. Porém, a principal causa de MSC no mundo ocidental continua a ser a DAC, que é responsável por 70 a 80% dos casos de MSC².

Nos jovens, com idade igual ou inferior a 35 anos, a distribuição das etiologias muda significativamente. Talvez a característica mais marcante seja que 40% da MSC em pessoas com menos de 35 anos permanecem inexplicáveis após uma avaliação abrangente¹⁹. Os eventos de MSC em atletas são raros, mas altamente visíveis. Embora seja difícil quantificar dado o espectro de atividades atléticas, considera-se que os atletas de resistência tenham um menor risco de morte súbita ao longo da vida devido a taxas mais baixas de DAC clinicamente relevante²⁰.

As cardiomiopatias são bem representadas nesta coorte, correspondendo a mais de 30% das MSC (ou parada cardíaca reanimada), em comparação com 15% na população em geral^{2,21}. As anomalias das artérias coronárias e as síndromes de arritmias hereditárias também são responsáveis por uma proporção maior de MSC em atletas competitivos do que na população geral idosa²¹. A determinação da etiologia de uma morte súbita depende em grande parte dos resultados da autópsia e, portanto, as causas podem ser agrupadas em patologias estruturais e não estruturais²².

3.1 IDADE E RISCO DE MSC

A incidência e a etiologia da MSC são influenciadas pela idade, com o aumento mais acentuado ocorrendo aos 75 anos de idade²³. Em uma análise populacional do Japão, sua incidência entre 2001 e 2005 foi de 17, 102 e 191 casos por 100 mil pessoas/ano para indivíduos com idade entre 30-64, 65-74 e 75-84 anos, respectivamente²⁴. Em contraste, a incidência de MSC entre pessoas mais jovens –normalmente com menos de 35 anos – é relativamente baixa. Em revisão sistemática de 38 estudos, Couper et al²⁵ observaram que a incidência de MSC entre pessoas com menos de 35 anos de idade foi de 1,7 casos por 100.000 pessoas/ano.

As causas da MSC diferem em relação à idade. Estudos consideram que a DAC é responsável por cerca de 80% de todos os casos de MSC¹⁰. Porém, entre os pacientes mais jovens – com menos de 35 anos de idade, a DCI é uma causa menos prevalente. Especificamente, a morte súbita e inesperada (MSI) – ou seja, morte na ausência de uma explicação cardíaca estrutural clara e, portanto, de um suposto mecanismo arrítmico – e a cardiomiopatia não isquêmica contribuem para uma proporção considerável

de casos de MSC neste subconjunto de pacientes. Dados de várias coortes mostraram que uma causa arritmica poderia ser responsável por aproximadamente 20% a 30% das MSI entre pacientes mais jovens²⁶⁻²⁸.

Entre os jovens, a mutação genética cardíaca contribui para uma proporção considerável de MSI devido a uma causa arritmica. Isto confirma o benefício potencial dos testes genéticos e do rastreio familiar para identificar o maior risco de MSC devido a uma causa arritmica nesses pacientes. Bagnall et al¹⁹ realizaram uma análise abrangente das causas de morte súbita inexplicável de uma coorte prospectiva de pessoas mais jovens – com menos de 35 anos – na Austrália e na Nova Zelândia, utilizando dados clínicos e de autópsia, incluindo testes genéticos.

Em 27% dos casos, eles identificaram uma mutação genética cardíaca que poderia ser responsável pela causa da MSI. Posteriormente, foram identificadas doenças cardiovasculares hereditárias em 13% dos familiares destes pacientes. Porém, a ressalva dos estudos genéticos da DAC é que os testes não são realizados rotineiramente na população. Apesar das descobertas, apenas 113 dos 490 pacientes foram submetidos a testes genéticos neste estudo¹⁹.

3.2 HOMENS, MULHERES E RISCO DE MSC

Estudos realizados nos Estados Unidos e na Escandinávia mostraram que a incidência de MSC é duas a três vezes maior em homens do que em mulheres^{29,30}. A diferença mais relevante relacionada ao sexo na incidência de MSC ocorre na pré-menopausa, na meia-idade e no início da pós-menopausa. Haukilahti et al³⁰ avaliaram as diferenças relacionadas ao sexo publicadas no estudo Finnish Genetic Study of Arrhythmic Events, em que a autópsia e dados clínicos de indivíduos com MSC no norte da Finlândia de 1998 a 2017 foram sistematicamente coletados. Um dado importante foi que as causas da MSC foram definidas prospectivamente. As mulheres com MSC eram aproximadamente 7 anos mais velhas que os homens.

Essa informação é consistente com estudos que relataram que a MSC ocorreu aproximadamente 10 anos mais tarde nas mulheres do que nos homens³¹. Em ambos os sexos, a DCI foi a causa mais comum de morte (72% em mulheres e 76% em homens) e uma causa não isquêmica de MSC foi mais comum em mulheres do que em homens. Entre indivíduos com MSC não isquêmica, a fibrose miocárdica primária – definida pela presença de fibrose miocárdica intersticial, difusa ou irregular sem hipertrofia ventricular esquerda (HVE), cicatriz miocárdica, anormalidades estruturais na ausência de HVE ou qualquer outra causa de fibrose – ocorreu com mais frequência em mulheres do que em homens (5,2% vs 2,6%). Entre os indivíduos que tiveram um eletrocardiograma (ECG) registrado antes da morte, as mulheres tiveram maior prevalência de HVE com anormalidades de repolarização (8% vs 5%, mulheres vs homens) ou sem anormalidades de repolarização (18% vs 11%)³⁰.

Em estudos de coorte observacionais prospectivos, foram examinados fatores de risco para MSC em mulheres na pós-menopausa. Em uma análise de 2.763 mulheres na pós-menopausa com DAC, os fatores de risco de MSC incluíram infarto do miocárdio, insuficiência cardíaca, taxa de filtração glomerular < 40 mL/min/1,73 m², fibrilação atrial (FA), inatividade física e diabetes. A presença de 0, 1, 2 ou ≥ 3 desses fatores de risco foi associada a um maior risco anual de MSC, correspondentes a 0,3%, 0,5%, 1,2% e 2,9%, respectivamente³².

Em uma análise de 161.808 mulheres na pós-menopausa do programa Women's Health Initiative, fatores de risco não ateroscleróticos, como idade avançada, raça afro-americana, frequência cardíaca mais elevada, relação cintura-quadril mais elevada, contagem elevada de glóbulos brancos e histórico de insuficiência cardíaca (IC) foram associados ao aumento do risco de MSC³³.

3.3 ASSOCIAÇÕES DE RAÇA E RISCO DE MSC

Estudos epidemiológicos demonstraram que o risco de parada cardíaca é variável na comparação entre diferentes raças, indicando que a incidência de MSC é cerca de duas vezes maior entre negros do que entre brancos³⁴⁻³⁷. Em estudo que incluiu todas as mortes decorrentes de parada cardíaca extra-hospitalar na região de São Francisco, nos Estados Unidos, ocorridas entre fevereiro de 2011 a março de 2014, Tseng et al³⁷ encontraram diferenças relacionadas à raça na MSC. Dados sobre raça e autópsia estavam disponíveis em 91% casos de MSC, conforme definido pelo critério da Organização Mundial da Saúde – ou seja, morte súbita e inesperada, dentro de 1 hora após o início dos sintomas, se testemunhada, ou dentro de 24 horas após ter sido observado vivo e sem sintomas, se sem testemunhas.

Os afro-americanos, nesse caso, tiveram a maior incidência ajustada de MSC, sendo duas vezes maior do que os americanos brancos, quase 3,5 vezes maior que os asiático-americanos e cerca de cinco vezes maior que os hispano-americanos. Os afro-americanos eram mais propensos a ter hipertensão preexistente, IC congestiva e doença renal crônica em comparação a outras raças. De forma geral, a proporção de casos de MSC atribuíveis a uma causa arritmica presumida – mencionada como morte arritmica súbita – foi de 40% a 50% entre as várias raças³⁷.

O risco de MSI entre hispânicos e asiático-americanos foi avaliado em um estudo de coorte prospectivo de base populacional de MSI fora do hospital, de fevereiro de 2015 a janeiro de 2020, na região de Ventura, na Califórnia. A incidência de MSI ajustada à idade foi semelhante entre brancos e hispano-americanos – correspondendo a cerca de 38 casos por 100 mil pessoas/ano –, e menor entre os asiático-americanos em relação aos brancos americanos em aproximadamente 32%³⁸. Zhao et al³⁹ avaliaram os fatores que podem contribuir para diferenças relacionadas à raça na MSC

entre afro-americanos e brancos no estudo Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC), que contou com um total de 15.269 participantes e um acompanhamento médio de 27,4 anos.

As diferenças raciais foram evidentes em ambos os sexos, porém mais pronunciadas nas mulheres do que nos homens. Além disso, as diferenças raciais no risco de MSC foram atribuíveis à renda, educação, hipertensão, diabetes, HVE, consumo de álcool, inatividade física, índice de massa corporal (IMC) elevado e tabagismo. Os resultados sugerem que as diferenças relacionadas à raça no risco de MSC são multissetoriais (clínicas, seculares e socioeconômicas), com prováveis contribuições sobrepostas e cruzadas³⁹.

3.4 OBESIDADE, DIABETES E RISCO DE MSC

Diversas evidências mostram uma associação entre obesidade e/ou diabetes e o risco de MSC, mesmo após ajuste para DAC e outros fatores de risco ateroscleróticos. Em uma análise de 5.209 participantes da coorte de Framingham, a taxa de MSC foi maior entre os indivíduos com IMC > 28,6 kg/m²⁴⁰. No estudo multiétnico ARIC, a relação cintura-quadril mais elevada – um marcador de adiposidade central – foi relatada como um fator associativo mais relevante para MSC do que o IMC ou a circunferência da cintura⁴¹.

Estudos epidemiológicos demonstraram que o risco de MSC é maior entre pacientes com diabetes tipo I ou II em comparação com pessoas sem a condição, constatando que o diabetes, por si só, era um risco adicional de MSC além de sua associação usual com DAC. Em uma meta-análise composta principalmente por indivíduos com mais de 50 anos, o risco de MSC foi maior entre pessoas com diabetes do que entre aquelas sem⁴². Na análise populacional realizada em pessoas entre 1 e 49 anos de idade, Lynge et al⁴³ associaram a diabetes a um aumento de cerca de oito e seis vezes na incidência de MSC entre aqueles com idades entre 1 e 35 e 36 e 49 anos, respectivamente. Embora a DAC seja a causa mais comum de MSC entre pessoas com 35 anos ou mais, a morte súbita arritmica (sem DAC) foi a causa de morte mais frequente entre aqueles com menos de 35 anos.

Assim como a obesidade, a síndrome metabólica (SM) também está associada a um maior risco de MSC na população em geral. No estudo ARIC, a SM foi relacionada a um risco aumentado de morte após ajuste para fatores de risco ateroscleróticos tradicionais. Durante um período de acompanhamento de 23,6 anos, a SM foi associada a um aumento de 70% no risco de MSC, sendo esse risco proporcional à quantidade de comorbidades da SM presentes em um determinado indivíduo⁴³.

3.5 STATUS SOCIOECONÔMICO E RISCO DE MSC

A associação entre status socioeconômico (SSE) e risco de MSC foi estabelecida por vários estudos. Em uma revisão sistemática de 32 estudos, van Nieuwenhuizen et al⁴⁵ observaram que pessoas que residiam em áreas com baixo SSE apresentavam maior incidência de MSC e menor sobrevida. Vários aspectos foram avaliados para indicar o SSE, incluindo rendimento, educação ou uma combinação de ambos. Como a DAC é a causa mais comum de MSC extra-hospitalar, considera-se que pessoas com SSE mais baixo podem estar em maior risco devido à maior prevalência de fatores de risco ateroscleróticos. Além disso, acredita-se que as pessoas que vivem em ambientes com SSE mais baixo podem estar expostas à hiperatividade simpática devido ao maior estresse, aumentando potencialmente o risco de MSC.

3.6 DISTÚRBIOS DO SONO E RISCO DE MSC

A apneia do sono é um distúrbio comum, sendo associada a um risco aumentado de MSC. Em meta-análise de 22 estudos observacionais, Heilbrunn et al⁴⁷ verificaram que pessoas com apneia do sono tinham um risco duas vezes maior de morte súbita do que aquelas sem a condição. Li et al⁴⁸, por sua vez, avaliaram a associação entre padrão de sono saudável e arritmias em 403.187 indivíduos da coorte prospectiva de biobancos do Reino Unido. Nesse caso, a qualidade do sono foi quantificada usando o escore Healthy Sleep Pattern (HSP), que inclui, como características autorrelatadas, o cronotipo, duração do sono, insônia, ronco e sonolência diurna. Pacientes com maior pontuação de HSP tiveram um risco 29% e 35% menor de desenvolver MSC e bradiarritmia, respectivamente, em comparação com pessoas com padrão de sono ruim.

3.7 TRANSTORNOS MENTAIS E RISCO DE MSC

Estudos revelam que indivíduos com transtornos mentais apresentam um risco elevado de MSC. Em estudo de registo de base populacional, cerca de 20% dos indivíduos que sofreram MSC tiveram contato prévio com um hospital psiquiátrico. A taxa de MSC entre esses pacientes foi quase quatro vezes maior do que aquelas que não foram anteriormente internadas, com a taxa mais alta observada em pessoas com esquizofrenia⁴⁹.

No estudo de coorte de base populacional formada por pessoas com menos de 45 anos de idade, Allan et al⁵⁰ também observaram que cerca de 20% dos participantes tinham um transtorno mental preexistente. Em ambos os estudos, não foram relatados detalhes sobre a gravidade e a duração das condições mentais dos pacientes avaliados. As razões pelas quais pessoas com transtornos mentais preexistentes podem apresentar risco aumentados de MSC incluem uso de psicotrópicos, como antipsicóticos e

antidepressivos, que podem prolongar o intervalo QT; uso concomitante de drogas recreativas/ilícitas; e alta prevalência de fatores de risco ateroscleróticos, a exemplo de diabetes, tabagismo, DAC^{49,50}.

4. BIOMARCADORES PARA PREVISÃO DE MSC

Há um interesse significativo no uso de biomarcadores para prever o risco de MSC, sendo os biomarcadores séricos e os marcadores baseados ecocardiograma (ECG) os mais conhecidos.

4.1 BIOMARCADORES SÉRICOS

Os biomarcadores séricos associados ao maior risco de MSC na população em geral são divididos em 5 vias fisiopatológicas¹⁵:

1. aumento da inflamação vascular e/ou sistêmica – como níveis elevados de proteína C reativa, interleucina-6 e fibrinogênio;
2. lesão miocárdica subclínica – troponina I cardíaca de alta sensibilidade;
3. deformação miocárdica – peptídeo natriurético tipo B;
4. perfis lipídicos anormais – incluindo ácidos graxos não esterificados circulantes, partículas de lipoproteínas remanescentes, colesterol de lipoproteína de baixa densidade; e
5. marcadores de hiperglicemia.

4.2 MARCADORES DE MSC BASEADOS EM ECG

Como a fibrilação ventricular (FV) / taquicardia ventricular (TV) é uma manifestação potencialmente tratável e identificável de MSC, muito interesse tem sido gerado em relação à avaliação da capacidade preditiva dos marcadores de ECG. Geralmente, esses parâmetros refletem 3 aspectos da patogênese da MSC⁵¹:

1. anormalidade autonômica cardíaca – como frequência cardíaca;
2. repolarização ventricular anormal – incluindo QTc, análise da onda T; e
3. substrato miocárdico anormal – a exemplo de fibrose ou cicatriz, capaz de predispor a arritmias ventriculares, incluindo hipertrofia ventricular esquerda ou fragmentação do QRS.

Este delineamento conceitual pode ser útil, pois esses mecanismos podem contribuir para o risco de MSC em graus variados, dependendo da população de pacientes envolvida. Joven et al⁵¹ conduziram um estudo prospectivo no qual a frequência cardíaca em repouso (medida a cada minuto durante 5 minutos) foi registrada em 7.079 homens anualmente durante 5 anos. Durante um acompanhamento médio de 22 anos, a frequência cardíaca

média em repouso mais elevada foi associada a um aumento de 28% no risco de MSC.

Em uma coorte prospectiva de 3.778 homens submetidos a testes de esforço, a recuperação mais rápida da frequência cardíaca – definida como a diferença entre a frequência cardíaca máxima durante o exercício e após o primeiro minuto de interrupção do exercício – foi relacionada a uma melhor sobrevivência durante um acompanhamento médio de cerca de 10 anos, independentemente da FEVE⁵².

Combinando marcadores de ECG que anteriormente demonstraram prever MSC na população em geral, Aro et al⁵³ desenvolveram um novo escore de risco, projetado para uso em pessoas com FEVE desconhecida ou FEVE >35%. Foram identificados 6 marcadores ECG anormais:

1. frequência cardíaca >75 batimentos por minuto;
2. hipertrofia ventricular esquerda (critérios de Sokolow-Lyon ou Cornell);
3. zona de transição do QRS retardado (\geq derivação V5);
4. ângulo QRS-T frontal amplo ($> 90^\circ$);
5. QTc prolongado (> 450 ms em homens e > 460 ms em mulheres); e
6. pico prolongado da onda T até o final do intervalo da onda T (>89 ms).

Foi atribuído um ponto para cada marcador de risco de ECG. Após ajuste multivariável, um escore de risco de ECG mais alto indicava maior risco de MSC. Quando testado em um modelo clínico – FEVE, idade, sexo, hipertensão, diabetes –, o uso adicional do escore de risco de ECG aumentou significativamente a discriminação do modelo e melhorou a reclassificação geral em 31,1%. Além disso, o modelo manteve boa capacidade discriminativa quando foi validado externamente na coorte ARIC⁵³.

5. PREDIÇÃO DE MSC E CARDIOMIOPATIAS

5.1 CARDIOMIOPATIA HIPERTRÓFICA

A cardiomiopatia hipertrófica tem prevalência de 1:500 e geralmente apresenta baixo risco de MSC ($<1\%$ /ano). Porém, a MSC pode ser a primeira manifestação devastadora da CMH. Por isso, é necessário identificar pacientes de alto risco e tranquilizar os pacientes de baixo risco. Foi desenvolvida uma pontuação de estratificação de risco de MSC de 5 anos, baseada nos 7 parâmetros abaixo relacionados, que define o risco de MSC como baixo ($<4\%$), intermediário (entre 4% e 6%) e alto ($>6\%$)⁵⁴:

1. idade;
2. espessura da parede do ventrículo esquerdo;
3. tamanho do átrio esquerdo;
4. gradiente da via de saída do ventrículo esquerdo;
5. parâmetros não invasivos, como TVs não sustentadas (TVNS);
6. síncope inexplicada; e

7. história familiar de MSC.

Outros marcadores de risco, não incluídos na calculadora de risco, são FEVE < 50%; aneurisma do ápice; RTG >15% da massa ventricular esquerda na RMC; falha em aumentar a pressão arterial sistólica em pelo menos 20 mmHg do repouso ao pico do exercício; ou queda >20 mmHg do pico de pressão no teste ergométrico; e presença de variante sarcomérica⁵⁵. Essas características adicionais são particularmente relevantes em pacientes classificados com risco intermediário de MSC. Um estudo investigou o papel da eletrofisiologia na previsão de MSC em pacientes com CMH, sugerindo que a previsão de MSC e implantação de CDI pode precisar ser reavaliada⁵⁶.

5.2 CARDIOMIOPATIA ARRITMOGÊNICA

A cardiomiopatia arritmogênica é o termo substituto indicado a cardiomiopatia arritmogênica do ventrículo direito (CAVD). É caracterizada por uma substituição fibrogordurosa que envolve o miocárdio. Foi originalmente descrita como um comprometimento predominante do ventrículo direito (VD), constituindo a CAVD clássica, mas também pode afetar o ventrículo esquerdo como uma doença biventricular ou como uma variante dominante esquerda. A prevalência varia de 1:1.000 a 1:5.000. O diagnóstico é feito por uma combinação de parâmetros de ECG, Holter, ETT, RMC, histórico familiar e testes genéticos^{57,58}.

É causada, principalmente, por variantes patogênicas em genes desmossômicos, mas também pode estar relacionada a genes não desmossômicos. O teste genético é recomendado em pacientes com cardiomiopatia arritmogênica fenotípica⁵⁹. Sua identificação de pacientes com risco de primeiro evento arritmico é difícil e sua apresentação clínica pode ser heterogênea. A MSC pode ser a primeira apresentação da cardiomiopatia arritmogênica, mas cerca de metade das vítimas de MSC ou de parada cardíaca (PCR) abortada apresentavam sintomas cardíacos antes do evento.⁶⁰ A arritmia clássica na cardiomiopatia arritmogênica tem origem no VD, enquanto as TVs de bloqueio de ramo direito são responsáveis por cerca de 7% das TVs sustentadas⁶¹.

O cardioversor-desfibrilador implantável deve ser considerado em pacientes sintomáticos e disfunção moderada do VD (<40%) e/ou VE (<45%), que tenham TVNS ou TV monomórfica sustentada⁵⁹. Um modelo de risco de AV foi desenvolvido e sugeriu que idade, sexo, síncope arritmica, TVNS, carga de contrações ventriculares prematuras, número de derivações com inversão de onda T e FE do VD estão associados à AV sustentada⁶².

Foi argumentado, porém, que esse calculador de risco de cardiomiopatia arritmogênica foi desenvolvido em uma população mista de pacientes com cardiomiopatia arritmogênica com taquicardia ventricular polimórfica sustentada hemodinâmica não tolerada e FV, enquanto outros apresentam taquicardia ventricular monomórfica sustentada

hemodinamicamente tolerada⁶². O modelo então foi alterado, incluindo apenas VT muito rápido⁶³.

5.3 PROLAPSO DA VÁLVULA MITRAL ARRÍTMICA

O prolapso arrítmico da válvula mitral (PAVM) ganhou atenção nos últimos anos, apresentando, geralmente, um bom prognóstico a longo prazo. Porém, foi reconhecido que um subconjunto de pacientes apresenta AV com risco de MSC. Pacientes mais jovens com PCR abortada devem ser cuidadosamente avaliadas para PAMV se nenhum outro motivo para o evento for encontrado.

Os fatores de risco para MSC nesses pacientes incluem síncope, TVNS, presença de disjunção do anel mitral, realce tardio com gadolínio (RTG) na ressonância magnética cardíaca (RMC) localizada na parede ínfero-lateral ou nos músculos papilares, FEVE reduzida e inversões da onda T nas derivações ínfero-laterais do ECG⁶⁴. De acordo com o perfil de risco, o monitoramento com Holter ou gravador de loop implantável pode ser indicado como CDI preventivo primário nos casos de maior risco⁶⁵.

6. PREVISÃO DE MSC EM DOENÇAS ELÉTRICAS PRIMÁRIAS

6.1 SÍNDROME DE BRUGADA

A síndrome de Brugada (SB) afeta principalmente homens, sendo caracterizada por elevação espontânea do ponto J >2 mV, com supradesnivelamento do segmento ST e inversão da onda T em pelo menos uma derivação precordial direita do ECG, V1 ou V2, posicionada no segundo, no terceiro ou no quarto espaços intercostais⁶⁶. A avaliação do risco baseia-se principalmente nos sintomas. Metade dos pacientes com SB com PCR apresenta FV recorrente, o que indica implantação de CDI. No paciente com síncope, a probabilidade de arritmia ventricular é 4 vezes maior. No entanto, a causa da síncope pode ser difícil de determinar^{67,68}.

A maioria dos pacientes com padrão espontâneo tipo 1 são assintomáticos e apresentam risco anual de 0,3–1% de arritmia ventricular. Outros marcadores, como a repolarização precoce e a fragmentação do QRS, foram identificados com um risco mais elevado, mas sua relevância adicional em pessoas com risco intermédio não foi demonstrada. O risco é significativamente menor em pacientes com ECG induzido por medicamentos^{67,68}.

O cardioversor-desfibrilador implantável está indicado em pacientes sintomáticos com SB e sempre aos que sobreviveram à PCR. Em pacientes com choques recorrentes do CDI, a quinidina ou ablação por cateter são as modalidades de tratamento disponíveis, pois demonstraram reduzir a frequência da terapia com CDI. Na tempestade elétrica, a infusão de isoproterenol é o medicamento de escolha^{69,70}.

6.2 SÍNDROME DO QT LONGO

A síndrome do QT longo se desenvolve na infância e adolescência, sendo causada por variantes patogênicas nos canais de potássio e sódio (KCNQ1, KCNH2 e SCN5A) na maioria dos casos⁷¹. Em pacientes assintomáticos não tratados, a taxa anual de MSC é inferior a 0,5%, enquanto é de cerca de 5% naqueles com histórico de síncope^{72,73}. Parâmetros clínicos, eletrocardiográficos e genéticos devem ser avaliados para a estimativa de risco individual, pois o locus genético e o QTc, mas não o sexo, foram preditores independentes de risco⁷².

O principal tratamento para prevenir a MSC é o aconselhamento sobre estilo de vida para evitar hipocalcemia, medicamentos que prolongam o intervalo QT e gatilhos específicos do genótipo em conjunto com betabloqueadores. Dados e recomendações favorecem os dois betabloqueadores não seletivos, nadolol e propranolol, por apresentarem maior eficácia na redução do risco arritmico^{74,75}. Os testes genéticos oferecem a possibilidade de prevenção específica do gene, uma vez que nos casos positivos para SCN5A, a mexiletina juntamente com betabloqueadores é agora recomendada⁷⁶. Sobreviventes de PCR apresentam alto risco de uma segunda ocorrência, mesmo com o uso de betabloqueadores – a recorrência é de cerca de 15% em 5 anos de terapia. Nesse caso, o CDI é recomendado⁷⁷.

7. INVESTIGAÇÃO DA CAUSA DA MSC

Determinar a causa da morte em casos de MSC é um passo essencial no cuidado aos familiares. O diagnóstico fornece uma resposta sobre a razão pela qual o paciente morreu repentinamente e, se uma causa genética for identificada, pode fornecer orientação crítica no rastreamento familiar e ajudar a prevenir novos eventos MSC¹⁹.

7.1 HISTÓRICO PRÉ-MÓRBIDO DETALHADO

A história pré-mórbida do falecido é fundamental na investigação de uma MSC, sendo particularmente útil nos casos em que nenhuma causa estrutural é identificada. Deve-se buscar um histórico médico completo, que aborde sintomas de esforço, síncope ou convulsões, uso de drogas (prescritas ou ilícitas), doenças intercorrentes e quaisquer investigações cardíacas conhecidas, como ECG ou imagens cardíacas, que devem ser revisadas quando disponíveis^{78,79}.

Um histórico familiar abrangente e detalhado, com informações sobre o histórico familiar de doença cardíaca, epilepsia, síncope ou morte súbita – incluindo casos de síndrome de morte súbita infantil e mortes traumáticas suspeitas, como afogamento ou acidentes automobilísticos inexplicáveis – podem ajudar a estabelecer um padrão hereditário. As testemunhas podem

fornecer informações importantes sobre as circunstâncias da morte, que podem sugerir uma causa: um trauma súbito e contuso no tórax imediatamente seguido de colapso seria consistente com *commotio cordis*, por exemplo^{78,79}.

7.2 EXAME DE AUTÓPSIA ABRANGENTE

O exame de autópsia é a base do diagnóstico em casos de MSC e pode excluir causas de morte não cardíacas, como embolia pulmonar, dissecação aórtica e hemorragia intracraniana. MSI são aquelas em que nenhuma causa é encontrada após história pré-mórbida detalhada e uma autópsia completa com avaliação macroscópica, histológica e toxicológica. Nesses casos, ou naqueles em que é encontrada patologia duvidosa, recomenda-se a revisão do coração por um patologista cardíaco especialista. Isto pode melhorar o rendimento diagnóstico por meio da identificação de causas cardíacas estruturais sutis ou para julgar achados equívocos^{80,81}.

Hipertrofia ventricular esquerda sem desordem miocitária no exame histológico, prolapso da válvula mitral e artérias coronárias anômalas sem evidência de isquemia são exemplos de achados equívocos que, embora tenham associação com MSC, são insuficientes para fornecer uma causa definitiva de morte. A imagem não invasiva ou a autópsia virtual ainda não são rotina na investigação da MSC^{80,81}.

7.3 TESTES GENÉTICOS POST-MORTEM

As doenças cardíacas genéticas são responsáveis por uma proporção significativa de MSC, especialmente em pessoas mais jovens. Muitas dessas condições familiares são herdadas de forma autossômica dominante, fazendo com que 50% dos parentes de primeiro grau apresentem a mutação genética. O teste genético post mortem visa identificar uma variante causadora de doença que pode ser usada para testes em cascata na triagem familiar¹⁹.

Para os casos em que uma causa estrutural de morte com origem potencialmente genética é identificada na autópsia, recomenda-se o teste genético direcionado com base em associações genéticas conhecidas. Em casos de MSI, o DNA extraído de amostras de sangue ou tecido post-mortem pode ser testado para mutações nos genes comuns associados a arritmias primárias. Isso pode identificar uma causa subjacente em 15 a 20% dos casos anteriormente inexplicáveis¹⁹.

8. MSC DE ATLETAS

Embora os efeitos positivos da atividade esportiva regular sejam indiscutíveis, as mortes súbitas ocorrem repetidamente durante sua prática. A

incidência de morte súbita é estimada em 1,3 a 6,5 por 100.000 pessoas com menos de 35 anos/ano⁸². Para a MSC em atletas jovens, diferentes incidências são encontradas em diferentes populações, correspondendo a uma incidência de 0,5 a cada 100 mil pessoas em atletas do ensino médio dos Estados Unidos, com idade entre 12 e 24 anos⁸³, enquanto a incidência para atletas italianos, entre 14 a 35 anos, é de 3,6 a cada 100 mil⁸⁴.

Porém, não é o exercício em si que é considerado um risco, mas sim uma combinação de esforço físico intenso e uma doença cardíaca pré-existente. Em relação aos diferentes esportes, o basquete e o futebol representam um risco particularmente alto^{85,86}. Existem também diferenças claras entre gêneros, uma vez que o risco é duas vezes superior para os homens do que para as mulheres⁸². Considera-se uma influência do doping, especialmente em relação aos casos de MSC para em que a causa não pode ser determinada⁸⁷.

A causa mais frequente de morte é uma doença cardíaca pré-existente, principalmente congênita, como cardiomiopatia, anomalia da artéria coronária ou uma arritmia cardíaca geneticamente determinada. Para atletas com mais de 35 anos, a doença coronariana e suas consequências são as mais importantes⁸². Ocasionalmente, os casos de MSC ocorrem em atletas com hipertrofia miocárdica significativa detectável após muitos anos de uso de anabolizantes⁸⁸.

9. MSC INDUZIDO POR CAUSAS EXTERNAS

Há muito tempo, o estresse é considerado um fator de risco para IAM e MSC, sendo mencionados gatilhos psicológicos e físicos. As causas psicológicas mais frequentes incluem morte ou doença grave de familiares próximos, perdas financeiras, infrações penais, envolvimento em acidentes (sem lesões significativas) e visitas ao médico. O estresse físico ocorre, por exemplo, durante atividades físicas, esportes, principalmente natação, relações sexuais, sob influência de álcool e drogas e também é desencadeado por dores físicas⁸⁹.

O estresse também pode desencadear uma forma especial de cardiomiopatia, cardiomiopatia de Takotsubo ou síndrome do coração partido. A doença se manifesta com sintomas semelhantes aos de um IAM, com disfunção ventricular temporária, alterações no ECG e discreto aumento das enzimas cardíacas, mas sem doença coronariana significativa. Alterações histológicas específicas não estão associadas à cardiomiopatia de Takotsubo⁹⁰. Histologicamente, podem ser observados infiltrados linfomonocíticos, macrófagos e necrose da banda de contração sem miocitólise⁹¹. Com base no fato de que principalmente as mulheres na menopausa são afetadas e a necrose da banda de contração é considerada patognomônica para o estresse adrenérgico cardíaco, presume-se que esse mecanismo seja a causa⁹².

Traumas torácicos são relativamente comuns na prática forense. Além de lesões nos pulmões, lesões nos grandes vasos e no coração determinam o prognóstico. O padrão de lesão varia desde comoção e contusio cordis até rupturas de vasos e ventrículos em trauma contuso ou lesões perfurantes por força cortante ou arma de fogo. O trauma torácico contuso e não penetrante atua no coração por meio da compressão do tórax^{93,94}.

Ao cair de altura ou em certas formas de acidentes de trânsito, as lesões são causadas por atraso abrupto e repentino do corpo nos ventrículos cheios com o chamado trauma de desaceleração (efeito de tração do coração nos grandes vasos com ruptura). A compressão torácica também pode levar a um aumento repentino da pressão ventricular com subsequente ruptura. Além disso, existem relatos de concussão cardíaca, incluindo casos fatais e não fatais^{93,94}.

A avaliação da MSC é particularmente difícil se as consequências da lesão cardíaca não forem imediatamente óbvias. Nesse caso, deve-se pensar na commotio cordis, que pode levar à morte com posterior alteração do ritmo, geralmente fibrilação ventricular. Em cerca de 60% dos casos, a morte ocorre imediatamente, enquanto para os 40% restantes é descrito um curto tempo de sobrevivência⁹⁴. Típico para MSC em commotio cordis é uma ação de força contundente contra a região torácica inferior anterior (precordial), que supostamente atinge o coração em um período vulnerável de repolarização. Embora, alterações morfológicas na commotio cordis não sejam detectáveis, danos microscópicos às células musculares são descritos em experimentos com animais: são bandas I alargadas e hipercontração com necrose da banda de contração⁹⁵.

No caso de efeitos violentos contra vasos já danificados, são consideradas lesões vasculares que, por exemplo, podem levar à ruptura de placas induzidas por trauma com formação de trombos e, portanto, à oclusão vascular aguda. O trauma torácico fechado, por sua vez, pode estar associado a várias formas de pericardite⁹⁶.

Os exames de cateter cardíaco são realizados para diferentes indicações. Nas angiografias coronárias, a dilatação do balão das clareiras coronárias e a inserção de stents, uma trombose coronária aguda ou uma ruptura da parede coronária com subsequente tamponamento pericárdico letal agudo podem raramente ocorrer. Depois de avaliarem cerca de 9.000 exames de cateter pulmonar, Procaccini & Clementi⁹⁷ relatam várias complicações – como punção vascular defeituosa, pneumotórax, série de extrassístoles ventriculares, fibrilação atrial – em menos de 3% dos pacientes, com a ocorrência, a partir desse total, de 7 casos com parede vascular ou ruptura cardíaca.

As complicações dos procedimentos de ressuscitação cardiopulmonar são bem conhecidas e também podem afetar o coração. Porém, complicações graves, como lesões pericárdicas e miocárdicas,

devido a costelas fraturadas; rupturas ventriculares ou atriais, com desenvolvimento de hemopericárdio; são muito raras⁹⁸.

10. EFEITOS DE MEDICAMENTOS E DROGAS

As cardiomiopatias secundárias, a miocardite, o grande grupo de arritmias cardíacas e a MSC podem ser causadas por drogas lícitas ou ilícitas. A cardiomiopatia alcoólica pertence às formas dilatadas da doença. Considera-se que seja induzida por um efeito tóxico do álcool. Histologicamente, predominam os cardiomiócitos hipertróficos com diferentes tamanhos de núcleo. Podem ocorrer fibrose intersticial e endocárdica, assim como rupturas de fibras, e tubos de sarcolema vazios podem ser observados. A necrose de célula única também pode ser a causa da infiltração de macrófagos⁹⁹.

Este diagnóstico não pode ser derivado apenas do exame do coração. O diagnóstico diferencial é principalmente cardiomiopatia inflamatória crônica. A anamnese muitas vezes dá indicações de abuso crônico de álcool e, portanto, de uma possível doença. Além disso, outras alterações associadas ao álcool, especialmente do fígado e do pâncreas, devem ser levadas em consideração¹⁰⁰.

A miocardite pode ter causas alérgicas ou farmacotóxicas. Essas formas da doença são caracterizadas por granulócitos eosinofílicos, inflações linfomonocíticas e necrose de célula única. Os cardiomiócitos são ocasionalmente representados por um citoplasma eosinofílico homogêneo. Porém, a histomorfologia é diversa. Os gatilhos podem ser anticonvulsivantes, neurolépticos e diuréticos. A miocardite pela clozapina é particularmente bem conhecida¹⁰¹.

O grande número de medicamentos que causam arritmias cardíacas como efeitos colaterais ou devido ao uso excessivo de doses terapêuticas (intoxicação) e/ou também redução da excreção é mencionado apenas superficialmente. O exemplo mais conhecido é a digitoxina/digoxina, que pode levar a arritmias cardíacas bradicárdicas em idosos com insuficiência renal existente, devido à sua pequena amplitude terapêutica e excreção renal¹⁰².

Entre as drogas ilegais com efeitos cardíacos, destacam-se a cocaína e as anfetaminas. A cocaína atua como um forte simpaticomimético e pode induzir hipertensão e arteriosclerose, espasmos das artérias coronárias, isquemia miocárdica até a chamada cardiomiopatia da cocaína, ou desencadear um IM, assim como arritmia cardíaca com fibrilação ventricular¹⁰³. Os efeitos tóxicos do ecstasy ou da heroína não dependem da dose. O risco de morte súbita para usuários iniciantes é de 1:2.000 a 1:50.000¹⁰⁴. No sistema cardiovascular, a ingestão pode causar hipertensão e taquicardia. Uma associação com IAM também é descrita. Além disso, rabdomiólise e distúrbios de coagulação intravascular disseminada são achados mais frequentes¹⁰⁵.

As doenças inflamatórias do miocárdio e/ou das válvulas cardíacas resultam principalmente de infecções causadas pelo uso de drogas intravenosas e pela contaminação do conjunto de seringas. Ocasionalmente, causam MSC em usuários de drogas¹⁰³⁻¹⁰⁵.

11. GESTÃO TERAPÊUTICA E USO DE DESFIBRILADORES

A MSC é uma tragédia para o indivíduo, sua família e a comunidade em geral. Os desfibriladores de acesso público e os programas de educação comunitária podem melhorar as taxas de sobrevivência após uma PCR extra-hospitalar, mas a probabilidade global de sobrevivência permanece baixa, em aproximadamente 10%¹⁰⁶.

O objetivo do manejo da MSC é prevenir eventos adversos e os médicos desempenham um papel fundamental na identificação de indivíduos em risco e na instituição de terapia protetivas. Identificar um diagnóstico familiar por meio do rastreamento clínico também pode ajudar a esclarecer a causa da morte do falecido, quando ela não foi previamente encontrada¹⁹. Muitas das condições relacionadas à MSC têm tratamentos específicos, direcionados de forma variável para melhorar a qualidade de vida, reduzir o risco de parada cardíaca e reduzir a mortalidade, mas o pilar da prevenção da MSC ainda é o desfibrilador cardíaco implantável (CDI)¹⁰⁷.

É importante destacar que os CDI apresentam o risco de complicações do procedimento durante a implantação, como pneumotórax, sangramento, deslocamento agudo do eletrodo e tamponamento cardíaco, assim como riscos crônicos, incluindo infecção, problemas relacionados ao eletrodo e choques inadequados. Por isso, equilibrar os benefícios versus os riscos é importante e deve ser discutido com o paciente em modelo de decisão compartilhada de cuidados. Deve-se considerar quem se beneficiará com um dispositivo, levando em consideração o risco de MSC em comparação com o risco de complicações relacionadas ao dispositivo. A estratificação de risco precisa é fundamental para garantir a prevenção adequada da MSC. Isto é particularmente importante em indivíduos jovens que terão um risco cumulativo significativo relacionado com o dispositivo ao longo da vida¹⁰⁷.

REFERÊNCIAS

1. Virani SS, Alonso A, Benjamin EJ, Bittencourt MS, Callaway CW, Carson AP, et al. Heart disease and stroke statistics-2020 update: a report from the American Heart Association. *Circulation*. 2020;141:1.
2. Wong CX, Brown A, Lau DH, Chugh SS, Albert CM, Kalman JM, et al. Epidemiology of sudden cardiac death: global and regional perspectives. *Heart, Lung & Circulation*. 2019;28:6-14.

3. Eckart RE, Shry EA, Burke AP, McNear JA, Appel DA, Castillo- Rojas LM, et al. Sudden death in young adults: an autopsy-based series of a population undergoing active surveillance. *Journal of the American College of Cardiology*. 2011;58:1254-1261.
4. Savopoulos C, Ziakas A, Hatzitolios A, Delivoria C, Kounanis A, Mylonas S, et al. Circadian rhythm in sudden cardiac death: a retrospective study of 2,665 cases. *Angiology*. 2006;57:197-204.
5. Hagnäs MJ, Lakka TA, Kurl S, Rauramaa R, Mäkikallio TH, Savonen K, et al. Cardiorespiratory fitness and exercise-induced ST segment depression in assessing the risk of sudden cardiac death in men. *Heart*. 2017;103:383-389.
6. Laukkanen JA, Laukkanen T, Khan H, Babar M, Kunutsor SK. Combined effect of sauna bathing and cardiorespiratory fitness on the risk of sudden cardiac deaths in caucasian men: a long term prospective cohort study. *Progress in Cardiovascular Diseases*. 2018;60:635-641.
7. Kurl S, Mäkikallio TH, Rautaharju P, Kiviniemi V, Laukkanen JA. Duration of QRS complex in resting electrocardiogram is a predictor of sudden cardiac death in men. *Circulation*. 2012;125:2588-2594.
8. Adabag AS, Luepker RV, Roger VL, Gersh BJ. Sudden cardiac death: epidemiology and risk factors. *Nature Reviews Cardiology*. 2010;7:216-225.
9. Saul P, Gajewski K. Sudden cardiac death in children and adolescents (excluding Sudden Infant Death Syndrome). *Annals of Pediatric Cardiology*. 2010;3:107-112.
10. Myerburg RJ, Junttila MJ. Sudden cardiac death caused by coronary heart disease. *Circulation*. 2012;125:1043-1052.
11. Magi S, Lariccia V, Maiolino M, Amoroso S, Gratteri S. Sudden cardiac death: focus on the genetics of channelopathies and cardiomyopathies. *Journal of Biomedical Science*. 2017;24:56.
12. Nichol G. Regional variation in out-of-hospital cardiac arrest incidence and outcome. *Journal of the American Medical Association*. 2008;300:1423-1431.
13. Hayashi M, Shimizu W, Albert CM. The spectrum of epidemiology underlying sudden cardiac death. *Circulation Research*. 2015;116:1887-1906.
14. Sanchis-Gomar F, Perez-Quilis C, Leischik R, Lucia A. Epidemiology of coronary heart disease and acute coronary syndrome. *Annals of Translational Medicine*. 2016;4:256.

15. Rizzo S, Carturan E, De Gaspari M, Pilichou K, Thiene G, Basso C. Update on cardiomyopathies and sudden cardiac death. *Forensic Sciences Research*. 2019;4:202-210.
16. Lyngé TH, Nielsen TS, Winkel BG, Tfelt-Hansen J, Banner J. Sudden cardiac death caused by myocarditis in persons aged 1-49 years: a nationwide study of 14 294 deaths in Denmark. *Forensic Sciences Research*. 2019;4:247-256.
17. Henriques de Gouveia RHAM, Corte Real Gonçalves FMA. Sudden cardiac death and valvular pathology. *Forensic Sciences Research*. 2019;4:280-286.
18. Fox CS, Evans JC, Larson MG, Kannel WB, Levy D. Temporal trends in coronary heart disease mortality and sudden cardiac death from 1950 to 1999: the Framingham Heart Study. *Circulation*. 2004;110:522-527.
19. Bagnall RD, Weintraub RG, Ingles J, Duflou J, Yeates L, Lam L et al. A prospective study of sudden cardiac death among children and young adults. *N Engl J Med*. 2016; 374:2441-2452.
20. Flannery MD, La Gerche A. Sudden death and ventricular arrhythmias in athletes: screening, De-training and the role of catheter ablation. *Heart Lung Circ*. 2019;28: 155-163.
21. Maron BJ, Doerer JJ, Haas TS, Tierney DM, Mueller FO. Sudden deaths in young competitive athletes. *Circulation*. 2009;119:1085-1092.
22. Skinner JR, Duflou JA, Semsarian C. Reducing sudden death in young people in Australia and New Zealand: the TRAGADY initiative. *Med J Aust*. 2008;189:539.
23. Narayan SM, Wang PJ, Daubert JP. New concepts in sudden cardiac arrest to address an intractable epidemic: JACC state-of-the-art review. *J Am Coll Cardiol*. 2019;73:70-88.
24. Maruyama M, Ohira T, Imano H, et al. Trends in sudden cardiac death and its risk factors in Japan from 1981 to 2005: the Circulatory Risk in Communities Study (CIRCS). *BMJ Open*. 2012;2:e000573.
25. Couper K, Putt O, Field R, et al. Incidence of sudden cardiac death in the young: a systematic review. *BMJ Open*. 2020;10:e040815.

26. Risgaard B, Winkel BG, Jabbari R, et al. Burden of sudden cardiac death in persons aged 1 to 49 years: nationwide study in Denmark. *Circ Arrhythm Electrophysiol.* 2014;7:205-211.
27. Allan KS, Morrison LJ, Pinter A, et al. Unexpected high prevalence of cardiovascular disease risk factors and psychiatric disease among young people with sudden cardiac arrest. *J Am Heart Assoc.* 2019;8:e010330.
28. Jayaraman R, Reinier K, Nair S, et al. Risk factors of sudden cardiac death in the young: multiple-year community-wide assessment. *Circulation.* 2018;137:1561-1570.
29. Chugh SS, Uy-Evanado A, Teodorescu C, et al. Women have a lower prevalence of structural heart disease as a precursor to sudden cardiac arrest: the Ore-SUDS (Oregon Sudden Unexpected Death Study). *J Am Coll Cardiol.* 2009;54:2006-2011.
30. Haukilahti MAE, Holmström L, Vähätalo J, et al. Sudden cardiac death in women. *Circulation.* 2019;139:1012-1021.
31. Kannel WB, Wilson PW, D'Agostino RB, Cobb J. Sudden coronary death in women. *Am Heart J.* 1998;13:6205-6212.
32. Deo R, Vittinghoff E, Lin F, et al. Risk factor and prediction modeling for sudden cardiac death in women with coronary artery disease. *Arch Intern Med.* 2011;171:1703-1709.
33. Bertoia ML, Allison MA, Manson JE, et al. Risk factors for sudden cardiac death in post-menopausal women. *J Am Coll Cardiol.* 2012;60:2674-2682.
34. Zhao D, Post WS, Blasco-Colmenares E, et al. Racial differences in sudden cardiac death. *Circulation.* 2019;139:1688-1697.
35. Reinier K, Rusinaru C, Chugh SS. Race, ethnicity, and the risk of sudden death. *Trends Cardiovasc Med.* 2019;29:120-126.
36. Reinier K, Sargsyan A, Chugh HS, et al. Evaluation of sudden cardiac arrest by race/ethnicity among residents of Ventura county, California, 2015-2020. *JAMA Netw Open.* 2021;4:e2118537.
37. Tseng ZH, Olgin JE, Vittinghoff E, et al. Prospective countywide surveillance and autopsy characterization of sudden cardiac death: POST SCD study. *Circulation.* 2018;137:2689-2700.

38. Reinier K, Sargsyan A, Chugh HS, et al. Evaluation of sudden cardiac arrest by race/ethnicity among residents of Ventura county, California, 2015-2020. *JAMA Netw Open*. 2021;4:e2118537.
39. Zhao D, Post WS, Blasco-Colmenares E, et al. Racial differences in sudden cardiac death. *Circulation*. 2019;139:1688-1697.
40. Hubert HB, Feinleib M, McNamara PM, Castelli WP. Obesity as an independent risk factor for cardiovascular disease: a 26-year follow-up of participants in the Framingham Heart Study. *Circulation*. 1983;67: 968-977.
41. Adabag S, Huxley RR, Lopez FL, et al. Obesity related risk of sudden cardiac death in the atherosclerosis risk in communities study. *Heart*. 2015;101:215-221.
42. Aune D, Schlesinger S, Norat T, Riboli E. Diabetes mellitus and the risk of sudden cardiac death: a systematic review and meta-analysis of prospective studies. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2018;28:543-56.
43. Lynge TH, Svane J, Pedersen-Bjergaard U, et al. Sudden cardiac death among persons with diabetes aged 1-49 years: a 10-year nationwide study of 14294 deaths in Denmark. *Eur Heart J*. 2020;41:2699-2706.
44. Hess PL, Al-Khalidi HR, Friedman DJ, et al. The metabolic syndrome and risk of sudden cardiac death: the Atherosclerosis Risk in Communities study. *J Am Heart Assoc*. 2017;6:e006103.
45. van Nieuwenhuizen BP, Oving I, Kunst AE, et al. Socio-economic differences in incidence, bystander cardiopulmonary resuscitation and survival from out-of-hospital cardiac arrest: a systematic review. *Resuscitation*. 2019;141:44-62.
46. Zhang L, Narayanan K, Suryadevara V, et al. Occupation and risk of sudden death in a United States community: a case-control analysis. *BMJ Open*. 2015;5:e009413.
47. Heilbrunn ES, Ssentongo P, Chinchilli VM, et al. Sudden death in individuals with obstructive sleep apnoea: a systematic review and metanalysis. *BMJ Open Respir Res*. 2021;8:e000656.
48. Li X, Zhou T, Ma H, et al. Healthy sleep patterns and risk of incident arrhythmias. *J Am Coll Cardiol*. 2021;78:1197-1207.
49. Risgaard B, Waagstein K, Winkel BG, et al. Sudden cardiac death in young adults with previous hospital-based psychiatric inpatient and outpatient

treatment: a nationwide cohort study from Denmark. *J Clin Psychiatry*. 2015;76:e1122-1129.

50. Allan KS, Morrison LJ, Pinter A, et al. Unexpected high prevalence of cardiovascular disease risk factors and psychiatric disease among young people with sudden cardiac arrest. *J Am Heart Assoc*. 2019;8:e010330.

51. Jouven X, Zureik M, Desnos M, Guerot C, Ducimetière P. Resting heart rate as a predictive risk factor for sudden death in middle-aged men. *Cardiovasc Res*. 2001;50:373-378.

52. Hernesniemi JA, Sipilä K, Tikkakoski A, et al. Cardiorespiratory fitness and heart rate recovery predict sudden cardiac death independent of ejection fraction. *Heart*. 2020;106:434-440.

53. Aro AL, Reinier K, Rusinaru C, et al. Electrical risk score beyond the left ventricular ejection fraction: prediction of sudden cardiac death in the Oregon Sudden Unexpected Death Study and the Atherosclerosis Risk in Communities Study. *Eur Heart J*. 2017;38:3017-3025.

54. O'Mahony C, Jichi F, Pavlou M, Monserrat L, Anastasakis A, Rapezzi C et al. A novel clinical risk prediction model for sudden cardiac death in hypertrophic cardiomyopathy (HCM risk-SCD). *Eur Heart J*. 2014;35:2010-2020.

55. Rowin EJ, Maron BJ, Carrick RT, Patel PP, Koethe B, Wells S et al. Outcomes in patients with hypertrophic cardiomyopathy and left ventricular systolic dysfunction. *J Am Coll Cardiol*. 2020;75:3033-3043.

56. Saumarez R, Silberbauer J, Scannell J, Pytkowski M, Behr ER, Betts T et al. Should lethal arrhythmias in hypertrophic cardiomyopathy be predicted using non-electrophysiological methods? *Europace*. 2023;25:eua045.

57. Wang W, Murray B, Tichnell C, Gilotra NA, Zimmerman SL, Gasperetti A et al. Clinical characteristics and risk stratification of desmoplakin cardiomyopathy. *Europace*. 2022; 24:268-277.

58. Marcus FI, McKenna WJ, Sherrill D, Basso C, Bauce B, Bluemke DA et al. Diagnosis of arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy/dysplasia: proposed modification of the task force criteria. *Eur Heart J*. 2010;31:806-814.

59. Zeppenfeld K, Tfelt-Hansen J, de Riva M, Winkel BG, Behr ER, Blom NA et al. 2022 ESC guidelines for the management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death. *Eur Heart J*. 2022;43:3997-4126.

60. Rootwelt-Norberg C, Lie ØH, Dejgaard LA, Chivulescu M, Leren IS, Edvardsen T et al. Life-threatening arrhythmic presentation in patients with arrhythmogenic cardiomyopathy before and after entering the genomic era; a two-decade experience from a large volume center. *Int J Cardiol.* 2019;279:79-83.
61. Belhassen B, Laredo M, Roudijk RW, Peretto G, Zahavi G, Sen-Chowdhry S et al. The prevalence of left and right bundle branch block morphology ventricular tachycardia amongst patients with arrhythmogenic cardiomyopathy and sustained ventricular tachycardia: insights from the European Survey on Arrhythmogenic Cardiomyopathy. *Europace.* 2022;24:285-295.
62. Cadrin-Tourigny J, Bosman LP, Nozza A, Wang W, Tadros R, Bhonsale A et al. A new prediction model for ventricular arrhythmias in arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. *Eur Heart J.* 2019;40:1850-1858.
63. Cadrin-Tourigny J, Bosman LP, Wang W, Tadros R, Bhonsale A, Bourfiss M et al. Sudden cardiac death prediction in arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy: a multinational collaboration. *Circ Arrhythm Electrophysiol.* 2021;14:e008509.
64. Chivulescu M, Aabel EW, Gjertsen E, Hopp E, Scheirlynck E, Cosyns B et al. Electrical markers and arrhythmic risk associated with myocardial fibrosis in mitral valve prolapse. *Europace.* 2022;24:1156-1163.
65. Aabel EW, Chivulescu M, Lie ØH, Hopp E, Gjertsen E, Ribe M et al. Ventricular arrhythmias in arrhythmic mitral valve syndrome—a prospective continuous long-term cardiac monitoring study. *Europace.* 2023;25:506-516.
66. Antzelevitch C, Yan G-X, Ackerman MJ, Borggreffe M, Corrado D, Guo J et al. J-Wave syndromes expert consensus conference report: emerging concepts and gaps in knowledge. *Europace.* 2017;19:665-694.
67. Honarbakhsh S, Providencia R, Garcia-Hernandez J, Martin CA, Hunter RJ, Lim WY et al. A primary prevention clinical risk score model for patients with Brugada syndrome (BRUGADA-RISK). *JACC Clin Electrophysiol.* 2021;7:210-222.
68. Probst V, Goronflot T, Anys S, Tixier R, Briand J, Berthome P et al. Robustness and relevance of predictive score in sudden cardiac death for patients with Brugada syndrome. *Eur Heart J.* 2021;42:1687-1695.

69. Malhi N, Cheung CC, Deif B, Roberts JD, Gula LJ, Green MS et al. Challenge and impact of quinidine access in sudden death syndromes: a national experience. *JACC Clin Electrophysiol.* 2019;5:376-382.
70. Nademanee K, Veerakul G, Chandanamattha P, Chaothawe L, Ariyachaipanich A, Jirasirojanakorn K et al. Prevention of ventricular fibrillation episodes in Brugada syndrome by catheter ablation over the anterior right ventricular outflow tract epicardium. *Circulation.* 2011;123:1270-1279.
71. Wilde AAM, Semsarian C, Márquez MF, Shamloo AS, Ackerman MJ, Ashley EA et al. European Heart Rhythm Association (EHRA)/Heart Rhythm Society (HRS)/Asia Pacific Heart Rhythm Society (APHRS)/Latin American Heart Rhythm Society (LAHRS) expert consensus statement on the state of genetic testing for cardiac diseases. *Europace.* 2022;24:1307-1367.
72. Priori SG, Schwartz PJ, Napolitano C, Bloise R, Ronchetti E, Grillo M et al. Risk stratification in the long-QT syndrome. *N Engl J Med.* 2003;348:1866-1874.
73. Krøll J, Jensen HK, Jespersen C, Kanters JK, Hansen MS, Christiansen M et al. Severity of congenital long QT syndrome disease manifestation and risk of depression, anxiety, and mortality: a nationwide study. *Europace.* 2022;24:620-629.
74. Weeke PE, Kelleman JS, Jespersen CB, Theilade J, Kanters JK, Hansen MS et al. Long-term proarrhythmic pharmacotherapy among patients with congenital long QT syndrome and risk of arrhythmia and mortality. *Eur Heart J.* 2019;40:3110-3117.
75. Mazzanti A, Maragna R, Vacanti G, Monteforte N, Bloise R, Marino M et al. Interplay between genetic substrate, QTc duration, and arrhythmia risk in patients with long QT syndrome. *J Am Coll Cardiol.* 2018;71:1663-1671.
76. Mazzanti A, Maragna R, Faragli A, Monteforte N, Bloise R, Memmi M et al. Gene-specific therapy with mexiletine reduces arrhythmic events in patients with long QT syndrome type 3. *J Am Coll Cardiol.* 2016;67:1053-1058.
77. Zareba W, Moss AJ, Locati EH, Lehmann MH, Peterson DR, Hall WJ et al. Modulating effects of age and gender on the clinical course of long QT syndrome by genotype. *J Am Coll Cardiol.* 2003;42:103-109.
78. Fishman GI, Chugh SS, DiMarco JP, Albert CM, Anderson ME, Bonow RO et al. Sudden cardiac death prediction and prevention: report from a

National Heart, Lung, and Blood Institute and Heart Rhythm Society Workshop. *Circulation*. 2010; 122:2335-2348.

79. Skinner JR, Winbo A, Abrams D, Vohra J, Wilde AA. Channelopathies that lead to sudden cardiac death: clinical and genetic aspects. *Heart Lung Circ*. 2019;28:22-30.

80. Skinner JR, Duflou JA, Semsarian C. Reducing sudden death in young people in Australia and New Zealand: the TRAGADY initiative. *Med J Aust*. 2008;189: 539.

81. van der Werf C, Hofman N, Tan HL, van Dessel PF, Alders M, van der Wal AC et al. Diagnostic yield in sudden unexplained death and aborted cardiac arrest in the young: the experience of a tertiary referral center in The Netherlands. *Heart Rhythm*. 2010;7:1383-1389.

82. Borjesson M, Pelliccia A. Incidence and aetiology of sudden cardiac death in young athletes: an international perspective. *Br J Sports Med*. 2009;43:644-648.

83. Van Camp SP, Bloor CM, Mueller FO, Cantu RC, Olson HG. Nontraumatic sports death in high school and college athletes. *Med Sci Sports Exerc*. 1995;27:641-647.

84. Corrado D, Basso C, Pavei A, Michieli P, Schiavon M, Thiene G. Trends in sudden cardiovascular death in young competitive athletes after implementation of a preparticipation screening program. *JAMA*. 2006;296:1593-1601.

85. Maron BJ. Sudden death in young athletes. *N Engl J Med*. 2003;349:1064-1075.

86. Turk EE, Riedel A, Pueschel K. Natural and traumatic sports-related fatalities: a 10-year retrospective study. *Br J Sports Med*. 2008;42:604-608.

87. Puranik R, Chow CK, Duflou JA, Kilborn MJ, McGuire MA. Sudden death in the young. *Heart Rhythm*. 2005;2:1277-1282.

88. Lüderwald S, Zinka B, Thieme D, Eisenmenger W. Missbrauch von anabolen androgenen Steroiden. *Rechtsmedizin*. 2008;18:183-188.

89. Kotla SK, Nathaniel C. Recurrent stress-induced cardiomyopathy: a case report and review article. *Case Rep Med*. 2011;2011:160802-160804.

90. Cebelin MS, Hirsch CS. Human stress cardiomyopathy. Myocardial lesions in victims of homicidal assaults without internal injuries. *Hum Pathol.* 1980;11:123-132.
91. Wittstein IS, Thiemann DR, Lima JA, et al. Neurohumoral features of myocardial stunning due to sudden emotional stress. *N Engl J Med.* 2005;352:539-548.
92. Fineschi V, Michalodimitrakis M, D'Errico S, Neri M, Pomara C, Riezzo I, Turillazzi E. Insight into stress-induced cardiomyopathy and sudden cardiac death due to stress. A forensic cardiopathologist point of view. *Forensic Sci Int.* 2010;194:1-8.
93. Green ED, Simson LR Jr, Kellerman HH, Horowitz RN, Sturmer WQ. Cardiac concussion following softball blow to the chest. *Ann Emerg Med.* 1980;9:155-157.
94. Frazer M, Mirchandani H. Commotio cordis, revisited. *Am J Forensic Med Pathol.* 1984;5:249-251.
95. Guan DW, Ohshima T, Jia JT, Kondo T, Li DX. Morphological findings of 'cardiac concussion' due to experimental blunt impact to the precordial region. *Forensic Sci Int.* 1999;100:211-220.
96. Frazee RC, Mucha P Jr, Farnell MB, Miller FA Jr. Objective evaluation of blunt cardiac trauma. *J Trauma.* 1986;26:510-520.
97. Procaccini B, Clementi G. Pulmonary artery catheterization in 9071 cardiac surgery patients: a review of complications. *Ital Heart J Suppl.* 2004;5:891-899.
98. Machii M, Inaba H, Nakae H, Suzuki I, Tanaka H. Cardiac rupture by penetration of fractured sternum: a rare complication of cardiopulmonary resuscitation. *Resuscitation.* 2000;43:151-153.
99. Bulloch RT, Pearce MB, Murphy ML, Jenkins BJ, Davis JL. Myocardial lesions in idiopathic and alcoholic cardiomyopathy: study by ventricular septal biopsy. *Am J Cardiol.* 1972;29:15-25.
100. Dettmeyer R, Reith K, Madea B. Alcoholic cardiomyopathy versus chronic myocarditis—immunohistological investigations with LCA, CD3, CD68 and tenascin. *Forensic Sci Int.* 2002;126:57-62.
101. Kilian JG, Kerr K, Lawrence C, Celermajer DS. Myocarditis and cardiomyopathy associated with clozapine. *Lancet.* 1999;354:1841-1845.

102. Lehmann G, Ndrepepa G, Schmitt C. Digitoxin intoxication in a 79-year-old patient. A description of a case and review of the literature. *Int J Cardiol.* 2000;75:109-113.
103. Kloner RA, Rezkalla SH. Cocaine and the heart. *N Engl J Med.* 2003;348:487-488.
104. Gore SM. Fatal uncertainty: death-rate from use of ecstasy or heroin. *Lancet.* 1999;354:1265-1266.
105. Kalant H. The pharmacology and toxicology of “ecstasy” (MDMA) and related drugs. *CMAJ.* 2001;165:917-928.
106. Al-Khatib SM, Stevenson WG, Ackerman MJ, Bryant WJ, Callans DJ, Curtis AB et al. 2017 AHA/ACC/HRS guideline for management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death. *Circulation.* 2018;138: e272-391.
107. Zaman S, Taylor AJ, Stiles M, Chow C, Kovoor P. Programmed ventricular stimulation to risk stratify for early cardioverter-defibrillator implantation to prevent tachyarrhythmias following acute myocardial infarction (PROTECTICD): trial protocol, background and significance. *Heart Lung Circ.* 2016; 25:1055-1062.

CAPÍTULO 7

AS PRINCIPAIS CARACTERÍSTICAS DOS ATUAIS DISPOSITIVOS DE SUPORTE CIRCULATÓRIO MECÂNICO

Carlos Eduardo Alves de Souza Brito;
Daniele Roswell Chacon;
Danielle Magalhães de Queiroz;
Janaina Ramos de Miranda;
Marcia Haddad;
Maria del Carmen Rebeca Narro Forno;
Rodrigo Martins de Araujo;
Roger Martins de Souza

RESUMO

As terapias mecânicas de suporte à vida existem em muitas formas para substituir temporariamente a função dos órgãos vitais. De forma geral, esses dispositivos auxiliam a recuperação do órgão, mas, por vezes, requerem a transição para um suporte mecânico a longo prazo. O uso de dispositivos de suporte circulatório mecânico (MCS) evoluiu de uso exclusivo como estratégia de resgate de choque cardiogênico para funcionar como ferramenta integral em vários aspectos do cuidado cardiovascular. Na realidade, o MCS temporário é agora rotineiramente utilizado para procedimentos no laboratório de cateterismo, sala de eletrofisiologia, centro cirúrgico e unidade de terapia intensiva. A expansão das indicações levou a uma rápida inovação no design e na tecnologia dos dispositivos MCS, com diversos dispositivos e variações para escolher, dependendo do cenário clínico. A utilização de dispositivos MCS requer uma abordagem multidisciplinar para consideração e gestão. Vários aspectos dos cuidados de MCS devem ser considerados para um esforço integrado de especialistas em cuidados intensivos, cirurgia cardiotorácica, anestesiologia, insuficiência cardíaca, eletrofisiologia e cardiologia intervencionista, e de enfermagem e outros profissionais de apoio, exigindo conhecimento sobre seu funcionamento, seus benefícios e as possíveis complicações que podem ocorrer com seu uso.

PALAVRAS-CHAVE: Transplante de coração. Coração auxiliar. Ventrículos do coração. Valvas cardíacas. Insuficiência cardíaca.

1. MARCOS INICIAIS

A insuficiência cardíaca (IC) afeta aproximadamente 6 milhões de adultos somente nos Estados Unidos, com previsão de que atinja mais de 8 milhões de pessoas com mais de 18 anos até 2030¹. Desse total, considera-se que a prevalência de insuficiência cardíaca avançada varia entre 250 mil e 300 mil indivíduos. Entre 1988 e 2021, mais de 83 mil transplantes cardíacos foram realizados nos Estados Unidos. Entre esses pacientes, um dispositivo de assistência ventricular (VAD) foi utilizado em mais de 20 mil ou cerca de 25% dos transplantes. Pacientes pediátricos – com menos de 17 anos de idade – representaram 31% do total de transplantes e quase 9% deles precisaram de um VAD como ponte para o transplante (BTT)².

Historicamente, um dos marcos da cirurgia cardíaca e do suporte mecânico se refere aos avanços significativos liderados pelo Dr. John H. Gibbon na década de 1950. Esses avanços foram as bases para o uso de circulação extracorpórea (CEC) e dispositivos de assistência circulatória para apoiar pacientes com complicações perioperatórias e recuperação hemodinâmica prolongada^{3,4}. Desde os primórdios do suporte circulatório mecânico (MCS), os VAD se tornaram uma alternativa padronizada para fazer a ponte para a recuperação hemodinâmica, terapia de destino, uma ponte durante a tomada de decisão para as próximas etapas do manejo ou como um BTT⁵.

O primeiro uso clínico de um dispositivo de assistência ventricular esquerda (LVAD) foi relatado por Liotta et al⁶, em 1963, em um paciente com parada cardíaca na manhã seguinte à troca valvar aórtica. A bomba intratorácica ainda estava funcionando 4 dias de pós-operatório quando o paciente morreu devido a danos cerebrais, uma complicação da parada cardíaca sofrida por ele antes da implantação do LVAD. Em 1964, os National Institutes of Health (NIH) participaram ativamente no desenvolvimento de dispositivos de assistência mecânica, com o início do Artificial Heart Program (Programa Coração Artificial)⁷.

Em 1966, o primeiro dispositivo paracorpóreo de assistência ventricular esquerda (LVAD) acionado pneumaticamente foi utilizado pelo Dr. DeBakey e sua equipe para apoiar um paciente após cirurgia cardíaca. O primeiro transplante de coração humano foi realizado pelo Dr. Christiaan Barnard em 1967, e logo depois o uso da tecnologia de ventrículo artificial foi iniciado como uma ponte para apoiar os pacientes até que um coração doador pudesse ser encontrado. Paralelamente, a ideia de substituir todo o órgão por uma bomba artificial surgiu na prática clínica, em 1969, quando por Cooley et al⁸ relataram o primeiro uso de um coração artificial total (TAH) como BTT. Porém, o dispositivo só pode ser retido por alguns dias, em decorrência de eventos adversos, como infecção, trombose e hemólise.

O estabelecimento do National Heart, Lung, and Blood Institute (NHLBI) pelo NIH, na década de 1970, estimulou o desenvolvimento de dispositivos implantáveis com o objetivo de fornecer suporte mecânico mais

longo⁷. Em 1978, o primeiro LVAD foi utilizado por Norman et al⁹ por quase 6 dias como BTT, enquanto o primeiro TAH destinado ao suporte permanente foi implantado em 1984 por DeVries et al¹⁰, com o paciente sendo acompanhado durante por 112 dias antes de sofrer um quadro de sepse.

O primeiro caso de sucesso de BTT usando um VAD foi relatado por Portner et al¹¹, em 1984, usando o LVAD elétrico implantável Novacor (Baxter Healthcare Corporation, Oakland, CA) em um paciente com doença cardíaca isquêmica em estágio terminal. Em meados da década de 1990, a Food and Drug Administration (FDA) aprovou vários dispositivos pulsáteis, permitindo que os pacientes se recuperassem de comprometimento hemodinâmico¹². Posteriormente, uma nova indicação para suporte mecânico foi explorada pelo estudo Randomized Evaluation of Mechanical Assistance for the Treatment of Congestive Heart Failure (REMATCH), revelando que os pacientes apoiados por um LVAD apresentaram uma melhora de 81% na sobrevivência em 2 anos, em comparação à terapia médica em pacientes com insuficiência cardíaca avançada que não eram candidatos ao transplante cardíaco^{5,13}. Os resultados desse ensaio levaram à aprovação do dispositivo HeartMate VE LVAD para terapia de destino em 2003⁵.

À medida que a prevalência da insuficiência cardíaca avançada aumentou nas últimas décadas, a utilização de LVADs se tornou-se essencial para melhorar as doenças pré-transplante, melhorar a qualidade de vida e aumentar a sobrevivência – um fenômeno impulsionado principalmente pelos avanços no design do dispositivo, nas características dos pacientes, nas técnicas de implantação, e no gerenciamento de efeitos adversos a longo prazo¹⁴.

2. SUPORTE CIRCULATÓRIO MECÂNICO (MCS)

Além de serem usados para restaurar perfusão sistêmica, quebrarem a espiral de isquemia miocárdica, permitindo a recuperação cardíaca em curto prazo, e/ou como ponte para o transplante ou como terapia de destino na insuficiência cardíaca refratária, o MCS também pode ser usado durante procedimentos de alto risco, como intervenções coronárias percutâneas (ICP) complexas ou trombólise para embolia pulmonar¹⁵.

Várias classes diferentes de dispositivos MCS foram avaliadas na prática clínica e são diferenciadas por características hemodinâmicas, local de coleta e retorno de sangue, técnica de inserção e utilização de unidades de troca gasosa. De forma geral, esses dispositivos melhoram o débito cardíaco e a pressão arterial. Mas, suas características mecânicas específicas, produzem efeitos hemodinâmicos variados¹⁵.

2.1 ASPECTOS GERAIS

O uso clínico de dispositivos MCS fundamenta considerações distintas em relação à urgência, assim como ao prognóstico individual do

paciente no longo prazo. No curto prazo, o MCS pode ser estabelecido por implante percutâneo de balão intra-aórtico, dispositivo Impella® (ABIOMED, Danvers, MA, EUA) ou oxigenação por membrana extracorpórea venoarterial. No cenário venoarterial para descompensação circulatória aguda, a oxigenação por membrana extracorpórea é denominada suporte extracorpóreo de vida (ECLS), correspondendo basicamente à circulação extracorpórea de circuito fechado¹⁶.

Quando estabelecido por meio dos vasos da virilha, requer uma cânula de perfusão distal adicional na perna para evitar hipóxia/isquemia da extremidade inferior. A canulação periférica do ECLS pode acarretar o risco do desenvolvimento da chamada síndrome de Arlequim, ou seja, a insuficiência pulmonar em paralelo com a circulação extracorpórea incompleta pelo sistema ECLS pode causar hipóxia na metade superior do corpo. O aumento acentuado da pós-carga pode cessar completamente a ejeção do volume ventricular esquerdo sob ECLS periférico, desencadeando edema pulmonar e congestão. A resolução de problemas é variável e pode incluir técnicas de canulação central, escalonamento para um ambiente venoarterial-venoso ou várias combinações de dispositivos MCS, por exemplo, inserção do dispositivo Impella para descarga ventricular em paralelo com ECLS periférico^{16,17}.

O MSC nunca é uma cura, mas sim uma ponte terapêutica. Pode ser uma ponte para a recuperação para a tomada de decisões ou, raramente, para um transplante. Também pode ser instituído para permitir intervenções terapêuticas arriscadas ou impossíveis, por exemplo, transplantes de pulmão ou mesmo de múltiplos órgãos e preceder a implantação de dispositivos MCS duráveis, exigindo novamente ajuste dos objetivos terapêuticos de longo prazo específicos do paciente^{18,19}.

A justificativa para a implantação de dispositivos MCS duráveis segue basicamente o mesmo padrão de pensamento usado para dispositivos MCS de curto prazo, mas com uso planejado no longo prazo. Os VAD são implantados como uma ponte para a lista de espera (candidatura) e para um transplante, mas também podem ser explantados no raro caso de recuperação cardíaca. Pacientes que não são e não serão elegíveis para um transplante cardíaco podem se qualificar para terapia de destino (DT), ou seja, um VAD é implantado para suporte permanente e vitalício. A Tabela 1 resume as principais estratégias para uso do MSC²⁰.

Tabela 1. Estratégias na terapia de MCS durável

<p>Ponte para a recuperação O MCS durável é implantado para permitir que o paciente se recupere da doença cardíaca subjacente. A explantação do dispositivo pode ser realizada;</p>
<p>Ponte para o transplante MCS durável é implantado em pacientes elegíveis para transplante cardíaco com alto risco de mortalidade em lista de espera;</p>

Ponte para a candidatura O MCS durável é implantado em pacientes que ainda não são candidatos a transplante, mas que podem se tornar elegíveis para transplante;
Ponte para a decisão O MCS durável é implantado em pacientes com alto risco subagudo e nos quais a tomada de decisão precisa ser adiada;
Terapia de destino O MCS durável é implantado em pacientes para suporte permanente e vitalício quando um transplante cardíaco não é uma opção terapêutica.

2.2 SELEÇÃO DE PACIENTES

A terapia durável de MCS em pacientes com insuficiência cardíaca (IC) em estágio terminal é desafiadora e exige uma abordagem multidisciplinar em centros experientes de alto volume, de preferência com experiência em transplantes. O envolvimento contínuo de diversas disciplinas vai além do ambiente perioperatório, chegando aos cuidados ambulatoriais. Há uma necessidade constante, 24 horas por dia, 7 dias por semana, não apenas de cardiologistas e cirurgiões dedicados ao MCS, mas também de uma equipe de técnicos e fisioterapeutas especificamente treinados. A carga psicológica não deve ser negligenciada, e psicólogos especializados frequentemente cobrem todo o ambiente social do paciente com MCS, incluindo as questões de longo prazo²¹.

Experiências anteriores ofereceram evidências de que a seleção do paciente e o momento da implantação de dispositivos de assistência ventricular esquerda (LVADs) são essenciais para a obtenção dos melhores resultados²². Realizar uma seleção a partir de uma coorte extremamente heterogênea de pacientes com IC terminal é uma tarefa extremamente desafiadora. Foram introduzidos modelos de pontuação de previsão de risco específicos para LVAD, incluindo o HeartMate II Risk Score, o Destination Therapy Risk Score e o modelo de insuficiência cardíaca de Seattle não específico para LVAD. Até o momento, nenhuma destas pontuações de avaliação de risco prevê com precisão o curso clínico pós-implante. Assim, é necessário um modelo melhorado para a estratificação do risco²³⁻²⁵.

A principal indicação para terapia com LVAD não é mais a BTT, mas a DT em pacientes que não são elegíveis para um transplante cardíaco^{22,26}. A decisão sobre uma ou outra estratégia requer um equilíbrio entre o curso natural previsto do paciente com IC e as chances de o paciente sobreviver às complicações e à qualidade de vida com a terapia LVAD. Este desafio é dificilmente viável na prática clínica. Os médicos muitas vezes adotam uma estratégia de “sem intenção clara” de “ponte para a candidatura”. A elegibilidade para um transplante é dinâmica e deve ser reavaliada

continuamente. A decisão estratégica inicial é alterada em mais de 40% dos pacientes após 2 anos²⁷.

3. TIPOS DE SUPORTE CIRCULATÓRIO MECÂNICO

Uma variedade de dispositivos e bombas experimentais aprovados pela FDA estão atualmente disponíveis para suporte hemodinâmico temporário ou de longo prazo. A maioria das bombas disponíveis foram projetadas para suporte de BT. Dependendo da duração do suporte mecânico, esses dispositivos podem ser classificados em curto prazo/temporário ou longo prazo/durável e, conforme seu mecanismo de ação, as bombas podem ser classificadas como bombas de deslocamento volumétrico, bombas centrífugas ou bombas de fluxo axial²⁸.

3.1 DISPOSITIVOS MSC DE CURTA DURAÇÃO

Os dispositivos MCS de curta duração podem ser ainda classificados de acordo com o tipo de assistência ventricular: dispositivos de suporte VE, dispositivos de suporte VD ou dispositivos de suporte biventricular.

3.1.1 Dispositivos de suporte do ventrículo esquerdo

3.1.1.1 Bomba de balão intra-aórtico

A bomba de balão intra-aórtico (BIA) é o dispositivo MCS mais comumente usado em laboratórios de cateterismo cardíaco desde sua introdução em 1960. Ela utiliza contrapulsações de um balão que fica na aorta descendente e diminui a impedância à ejeção sistólica do VE, diminuindo assim a impedância da ejeção sistólica do VE, melhorando a perfusão coronariana e o débito cardíaco (DC). Embora estudos anteriores sugerissem um aumento modesto no DC de 0,5 L/min, dados mais recentes sugerem que não há melhora no DC ou nos parâmetros hemodinâmicos com o BIA^{29,30}.

Além disso, como pode ocorrer queda da pressão arterial (PA) média, pode ser necessário o uso de agentes vasopressores. Nesse caso, o BIA é utilizado para aumentar a perfusão coronária e sistêmica, em vez de ser um dispositivo MCS eficaz. A facilidade de inserção, juntamente com a ampla familiaridade, levou à sua rápida disseminação antes da disponibilidade de outros dispositivos MCS. No entanto, vários estudos relataram um declínio progressivo no uso do BIA nos últimos anos^{31,32}.

O dispositivo inclui dois componentes principais: um cateter de duplo lúmen de 7,5 Fr a 8,0 Fr e um console de bomba para controlar o balão. O lúmen interno acomoda o fio-guia e transduz a pressão aórtica para monitoramento. A maioria das complicações associadas ao BIA são vasculares, como acidente vascular cerebral (AVC) e isquemia de membros. Outras complicações incluem trombocitopenia, devido à deposição de

plaquetas na superfície do BIA e infecção. As contraindicações para a colocação do BIA incluem regurgitação aórtica grave, aneurisma aórtico, dissecção aórtica e doença vascular periférica³².

No estudo IABP-SHOCK II, Thiele et al³³ compararam o BIA com a terapia médica em pacientes com infarto agudo do miocárdio complicado por choque cardiogênico (IAM-CC) e identificaram que o BIA não estava associada a qualquer curto-circuito ou benefício de mortalidade a longo prazo. Eles atribuíram isso ao efeito não recuperável do BIA na recuperação miocárdica. O dispositivo também foi comparado com dispositivos MCS percutâneos, como TandemHeart, Impella 2.5 e Impella CP, em situações clínicas como IAM-CS e intervenção coronária percutânea (ICP) de alto risco, não identificando diferença de mortalidade por todas as causas em curto prazo entre os dois grupos nesses ensaios randomizados^{34,35}. As diretrizes europeias não recomendam o uso de BIA em IAM-CC³⁶.

3.1.1.1 Suporte circulatório arterial para ventrículo esquerdo

3.1.1.1.1 Impella

Os dispositivos Impella® (Abiomed, Danvers, MA, EUA) são uma série de bombas de fluxo micro axial não pulsáteis que podem fornecer suporte hemodinâmico de até 5 L/min. Cerca de 50.000 dispositivos foram inseridos desde a autorização da FDA em 2008. Existem três classes baseadas no nível de suporte do VE³⁷:

- Impella 2.5® (2,5 L/min, sistema 12 Fr);
- Impella cardíaca power (CP)® (3,5 L/min, sistema 14 Fr) e;
- Impella 5.5® (5,0 L/min, sistema 21 Fr).

O Impella 2.5 e o CP podem ser colocados percutaneamente, enquanto o Impella 5.5 requer corte cirúrgico e o dispositivo é colocado por meio de um enxerto lateral de Dacron na artéria axilar ou femoral. Os 3 dispositivos são aprovados pela FDA para suporte hemodinâmico em choque cardiogênico (CC), e o Impella 2.5 e o Impella CP também são aprovados para uso durante ICP de alto risco³⁷.

O dispositivo de potência cardíaca expansível (ECP)®, que pode ser implantado através de uma bainha de 9 Fr e fornecer fluxos de até 3,5 L/min, está atualmente sendo investigado em um ensaio clínico. A configuração do dispositivo inclui um cateter; sistema de purga; e controlador automatizado. Funciona segundo o princípio de Arquimedes de desviar o sangue do VE para a aorta pela válvula aórtica e resulta em três efeitos hemodinâmicos primários³⁸:

- descarrega o VE com a redução da pressão diastólica final do ventrículo esquerdo e do volume diastólico final do ventrículo esquerdo;

- reduz a pressão capilar pulmonar e pós-carga de VD;
- e
- aumenta a PA média, o débito cardíaco e a saída de energia cardíaca.

A tecnologia Impella depende da carga, onde o fluxo da bomba diminui com o aumento do gradiente de pressão ventrículo-aórtico. A anticoagulação com heparina é necessária durante seu uso. Casos de doença vascular periférica grave e estenose aórtica muito grave podem impedir sua implantação. O dispositivo é contraindicado na presença de trombo no VE e válvulas aórticas mecânicas. As complicações incluem sangramento, lesão vascular, infecção, hemólise e migração da bomba³⁷.

Evidências relacionadas ao uso do Impella vêm de estudos observacionais. Um dos maiores estudos até o momento revisou retrospectivamente 154 pacientes com IAM-CC do registro USpella. Os resultados mostraram que o início precoce do Impella 2.5 antes da ICP melhorou as taxas de sobrevivência e a revascularização completa em comparação com aqueles que o receberam após a ICP³⁹. O estudo IMPRESS randomizou 24 pacientes com IAM-CC para Impella CP ou BIA e não encontrou diferença na mortalidade em 30 dias e 6 meses entre os dois grupos³⁵.

3.1.1.1.1 Bomba cardíaca percutânea HeartMate

A bomba cardíaca percutânea HeartMate® (PHP) (Abbott Laboratories, Abbott Park, IL, EUA) é uma bomba de impulsor microaxial de três lâminas baseada em cateter de segunda geração que pode fornecer fluxos até 4 a 5 L/min. Recebeu a marca Conformité Européenne para uso de curto prazo na Europa. É administrada percutaneamente na artéria femoral por uma bainha integrada de 14 Fr. A bomba se expande para 24 Fr quando é colocada pela válvula aórtica e bombeia o sangue do VE para a aorta⁴⁰.

A bomba HeartMate foi avaliada no estudo SHIELD I, que incluiu 50 pacientes que estavam em risco de comprometimento hemodinâmico devido à disfunção do VE durante ICP de alto risco. Nenhum dos pacientes atingiu os objetivos primários de desempenho, que incluíram comprometimento hemodinâmico durante a ICP e um conjunto de eventos adversos importantes⁴¹.

3.1.1.2 Suporte circulatório arterial sistêmico para átrio direito

3.1.1.2.1 Oxigenação por membrana extracorpórea

A oxigenação por membrana extracorpórea (ECMO) é um método MCS que pode ser usado para fornecer suporte cardiopulmonar por períodos prolongados. Existem duas variedades disponíveis: ECMO venovenosa (VV) e ECMO venoarterial (VA). A ECMO-VA fornece suporte respiratório e

hemodinâmico na insuficiência cardiorrespiratória aguda e também tem sido usada para auxiliar a ressuscitação cardiopulmonar na parada cardíaca, conhecida como ressuscitação cardiopulmonar extracorpórea. A configuração do dispositivo inclui três componentes⁴²:

1. oxigenador de membrana e trocador de calor;
2. bomba centrífuga ou de rolo; e
3. cânula de drenagem ou perfusão.

A canulação pode ser feita central ou periféricamente. A canulação central inclui uma cânula de drenagem no átrio direito e uma cânula de perfusão na aorta ascendente. Porém, esta abordagem precisa de esternotomia ou toracotomia, sendo, com isso, mais utilizada em pacientes submetidos a cirurgia cardíaca que não conseguem ser desmamados da circulação extracorpórea. A canulação periférica, por sua vez, inclui uma cânula de drenagem na veia jugular ou femoral e uma cânula de perfusão na artéria femoral, axilar, subclávia ou às vezes na artéria carótida. O sangue é retirado do sistema venoso no átrio direito ou na veia cava inferior e retorna ao sistema arterial por um local de canulação central ou periférico após a troca gasosa⁴³.

Como resultado, ocorre um aumento na pós-carga e no trabalho de curso sem qualquer redução significativa do estresse na parede do VE. Muitas vezes é necessária ventilação para descomprimir o VE e prevenir a dilatação. Algumas estratégias incluem septostomia atrial, ventilação cirúrgica do VE, BIA ou dispositivo de assistência ventricular esquerda percutânea (LVAD)⁴³. A anticoagulação também é necessária e, na maioria das vezes, obtida com o uso de heparina. Outras complicações incluem hipoxemia na parte superior do corpo, sangramento, infecção e isquemia dos membros⁴⁴.

Uma das complicações clínicas é a síndrome de Arlequin, relatada em 8,8% dos casos, e observada em pacientes com fração de ejeção do VE preservada quando o ponto de mistura do sangue oxigenado da ECMO e do sangue desoxigenado do VE nativo está abaixo do nível de origem da artéria carótida esquerda. Esta síndrome também é conhecida como hipóxia diferencial e síndrome norte-sul. As contraindicações ao seu uso incluem falência de múltiplos órgãos, ressuscitação cardiopulmonar prolongada, dissecação aórtica e regurgitação aórtica grave⁴⁵.

Embora nenhum ensaio controlado randomizado (ECR) tenha avaliado a ECMO, dados observacionais de grandes registros mostraram uma taxa de sobrevivência até a alta hospitalar de 40,2% entre 756 pacientes que receberam ECMO para IAM-CC⁴⁶. Em outro estudo utilizando dados do mesmo registro, a taxa de sobrevivência até a alta hospitalar foi de 29% entre 2.885 adultos que receberam ECMO para reanimação cardiopulmonar extracorpórea⁴⁷.

Lemor et al⁴⁸ compararam o uso do Impella versus ECMO em pacientes com IAM-CC usando o banco de dados Nationwide In Patient Sample. Embora tenham encontrado um aumento na mortalidade hospitalar

entre os pacientes que receberam ECMO, esses pacientes ficaram muito mais doentes em comparação com aqueles que receberam o Impella. Vallabhajosyula et al⁴⁹ usaram em seu estudo o mesmo banco de dados, encontrando um aumento constante no uso de ECMO para IAM-CC, com diminuição concomitante na mortalidade hospitalar entre os anos de 2010 a 2014.

3.1.1.3 Suporte circulatório arterial sistêmico para átrio esquerdo

3.1.1.3.1 TandemHeart

TandemHeart® (CardiacAssist, Inc., Pittsburgh, PA, EUA) é uma bomba centrífuga de fluxo contínuo, que pode fornecer fluxos que variam de 3,5 L/min com uma cânula de 15 Fr a 5 L/min com uma cânula de 19 Fr. É o primeiro dispositivo MCS biventricular totalmente percutâneo, sendo aprovado pela FDA para 6 horas de uso e com marca Conformité Européenne para uso por até 30 dias. Esse dispositivo funciona em conjunto ou paralelo com o VE por meio de uma bomba centrífuga contínua que circula o sangue oxigenado do átrio esquerdo para a aorta abdominal inferior ou artérias ilíacas. Seu sistema do dispositivo inclui⁵⁰:

1. cânula de entrada (21 Fr) colocada transeptalmente no átrio esquerdo;
2. cânula de saída (15 Fr ou 17 Fr) colocada na artéria femoral;
3. bomba centrífuga; e
4. console de controle.

Como o sangue é retirado diretamente do átrio esquerdo, o dispositivo descarrega o VE, reduzindo a pressão diastólica final e o volume diastólico final do VE, além de diminuir o trabalho sistólico e a demanda miocárdica de oxigênio. As complicações comuns associadas a seu uso incluem hemorragia, tromboembolismo e isquemia dos membros. Também podem ocorrer complicações associadas à punção transeptal, incluindo perfuração da parede cardíaca, punção da raiz da aorta, derrame pericárdico ou tamponamento. As contraindicações correspondem a regurgitação aórtica e doença vascular periférica. Ao contrário do Impella, o TandemHeart pode ser utilizado na presença de trombo no VE, pois não há cânula no local⁵⁰.

Thiele et al⁵¹ relataram pela primeira vez o uso do TandemHeart em 18 pacientes com IAM-CC, enquanto em um pequeno ECR multicêntrico incluindo 33 pacientes, Burkhoff et al⁵⁰ compararam o TandemHeart com o BIA colocado dentro de 24 horas após o desenvolvimento de CC após IAM (70%) ou insuficiência cardíaca descompensada (30%). Comparado ao BIA, o TandemHeart foi associado a um aumento no índice cardíaco e na PA média e a uma diminuição na pressão capilar pulmonar. Porém, não houve diferença na mortalidade em 30 dias e eventos adversos⁵⁰. Em outro estudo, Thiele et al⁵² compararam o TandemHeart com o BIA em IAM-CS e

observaram maior melhora na hemodinâmica com o TandemHeart em comparação com o BIA, sem diferença significativa na mortalidade em 30 dias.

As diretrizes da Cardiovascular Angiography and Interventions/American College of Cardiology/American Heart Association/Heart Failure Society of American sobre o uso de dispositivos MCS percutâneos sugerem que o TandemHeart pode ser considerado nos seguintes cenários clínicos⁵³:

- disfunção grave do VE (ejeção fração <35%);
- CC que não responde ao Impella 2.5 ou Impella CP;
- complicações mecânicas agudas do infarto do miocárdio, como regurgitação mitral aguda e ruptura do septo ventricular.

O fabricante do TandemHeart introduziu um dispositivo semelhante para suporte ao VC, conhecido como TandemLife Protek Duo® (TPD; TandemLife, Pittsburgh, PA, EUA). A cânula de entrada está posicionada no átrio direito e a porção de saída está na artéria pulmonar. Em pacientes com insuficiência respiratória coexistente, um oxigenador pode ser adicionado para proporcionar melhor oxigenação em comparação com a ECMO. Esta configuração tem sido utilizada no manejo da falha do VD após a implantação do LVAD⁵⁰.

3.1.1.3.2 CentriMag e Rotaflow

O sistema de assistência ventricular esquerda CentriMag® (Abbott Laboratories, Chicago, IL, EUA) e o Rotaflow® (Maquet Cardiopulmonary AG, Hirrlingen, Alemanha) são bombas de fluxo centrífugas extracorpóreas levitadas magneticamente que podem fornecer fluxos de até 10 L/min. A bomba Rotaflow é suspensa em rolamentos de safira, enquanto a bomba CentriMag não possui rolamentos ou eixos. Ambos os dispositivos requerem corte cirúrgico com as cânulas de saída (22 Fr) e de entrada (32 Fr) posicionadas no átrio esquerdo/aorta ou átrio direito/artéria pulmonar, respectivamente^{54,55}.

Estas bombas produzem um fluxo sanguíneo contínuo não pulsátil com contato mínimo entre o rotor e a corrente sanguínea. São extremamente sensíveis à pré-carga e pós-carga e aprovados pela FDA para uso por até 6 horas como assistência de VE, enquanto podem ser usados por até 30 dias para assistência de VD. 68 , 69 O CentriMag também possui marca da Conformité Européenne para uso por até 30 dias para qualquer indicação. Um oxigenador pode ser conectado ao sistema de tubos, permitindo a adição de suporte de ECMO à configuração do dispositivo^{54,55}.

Evidências relacionadas ao seu uso vêm de relatos de casos e séries de casos. Borisenko et al⁵⁶, por exemplo, realizaram uma meta-análise de 53 estudos em que o CentriMag foi usado como LVAD (72%) ou como parte da ECMO (25%). A taxa de sobrevivência em 30 dias variou de 41% a 66%. No

estudo de John et al⁵⁷, foi verificado que entre os 38 pacientes que receberam o CentriMag para IAM-CC (n=14), falência do VD após implante de LVAD (n=12) ou pós-cirurgia cardíaca (n=12), a taxa de sobrevida foi de 44% quando o dispositivo foi utilizado para suporte biventricular e de 58% quando usado para suporte do VD. O CentriMag tem sido comumente utilizado em CC pós-cardiotomia ou como terapia de reforço quando o suporte hemodinâmico é inadequado com dispositivos periféricos. As evidências atualmente disponíveis para o uso do Rotaflow, por sua vez, vêm de relatos/séries de casos^{58,59}.

3.1.2 Dispositivos de suporte do ventrículo direito

A insuficiência aguda do VD pode ocorrer durante a CC ou no pós-operatório após a colocação do LVAD. Os dispositivos MCS para falência do VD podem ser inseridos cirurgicamente ou percutaneamente e divididos com base no fluxo em bomba de fluxo axial (Impella RP) ou bomba de fluxo centrífuga (dispositivo de assistência ventricular direita TandemHeart, Protek Duo e ECMO)⁶⁰.

3.1.2.1 Impella RPA

Impella RP® (Abiomed, Danvers, MA, EUA) é uma bomba de fluxo microaxial baseada em cateter tridimensional de 22 Fr, minimamente invasiva, que pode ser usada por até 14 dias. O sangue é aspirado da cânula de entrada colocada na veia cava inferior e ejetado pela cânula de saída colocada na artéria pulmonar. Pode fornecer fluxo de até 4 L/min e descarregar o VD. Os implantes iniciais bem-sucedidos do Impella RP foram relatados fora dos Estados Unidos no cenário de cirurgia cardíaca⁶¹.

A eficácia e a segurança foram avaliadas no estudo RECOVER RIGHT, em que o Impella RP foi usado para insuficiência refratária do VD após cirurgia cardíaca em 18 pacientes e após implantação de LVAD em 12 pacientes. O dispositivo reduziu imediatamente a pressão venosa central, melhorou o índice cardíaco e teve uma taxa de sobrevida global em 30 dias de 73,3%⁶¹. O dispositivo também tem sido utilizado para fornecer suporte hemodinâmico em pacientes com arritmias ventriculares malignas e regurgitação mitral grave. As complicações associadas são semelhantes às de qualquer outro dispositivo Impella, enquanto suas contraindicações incluem regurgitação tricúspide e regurgitação pulmonar⁶².

3.1.2.2 Dispositivo de assistência ventricular direita TandemHeart e cânula Protek Duo

O dispositivo de assistência ventricular direita TandemHeart (TH-RVAD®) (CardiacAssist, Pittsburgh, PA, EUA) é uma bomba de fluxo centrífuga extracorpórea, que bombeia o sangue da cânula de entrada

colocada no átrio direito para a cânula de saída na artéria pulmonar. Ambas são cânulas venosas, acessadas pelas veias femorais esquerda e direita, respectivamente. Como alternativa, uma veia jugular interna pode ser acessada para colocar a cânula de saída. Atualmente, o TH-RVAD não é aprovado pela FDA para suporte de VD⁶³. A cânula de duplo lúmen Protek Duo® (CardiacAssist, Pittsburgh, PA, EUA), por sua vez, contém dois lúmens, um servindo como via de entrada posicionada no átrio direito e o outro como via de saída posicionada na artéria pulmonar. Da mesma forma que o Impella RP, um oxigenador pode ser conectado ao circuito, sendo essa configuração conhecida como oxi-RVAD (oxigenador no circuito de assistência do ventrículo direito)⁶⁴.

Evidências relacionadas ao uso desses dispositivos vêm de relatos e séries de casos. O estudo THRIVE avaliou retrospectivamente 46 pacientes que receberam TH-RVAD para insuficiência aguda do VD, identificando que o TH-RVAD melhorou a hemodinâmica, a PA média, a pressão atrial direita, a pressão sistólica da artéria pulmonar e o índice cardíaco. A mortalidade hospitalar foi de 57%⁶⁵. O uso do Protek Duo tem sido descrito na falência do VD após implantação do LVAD e em crises hipertensivas pulmonares⁶⁶.

3.1.3 Dispositivos MCS de curto prazo em intervenções estruturais em válvulas cardíacas

A doença cardíaca estrutural continua a ser uma causa incomum de CC e um caminho ainda pouco explorado para o uso de dispositivos MCS, com muitas evidências baseadas em pequenos estudos observacionais. O BIA continua sendo o dispositivo MCS mais usado para intervenções valvares estruturais, especialmente implante de válvula aórtica transcater. Porém, seu uso na estenose aórtica pode estar associado à piora da regurgitação aórtica⁶⁷.

Eliasz et al⁶⁸ avaliaram uma série de casos sobre o uso do BIA durante a implantação do dispositivo MitraClip® (Abbott Laboratories, Chicago, IL, EUA), concluindo que o BIA levou a uma melhor coaptação dos folhetos e ao aumento da superfície de coaptação, o que permitiu melhor apreensão dos folhetos e proporcionou redução duradoura da regurgitação mitral e prevenção da estenose mitral. O Impella, por sua vez, tem sido usado para fornecer suporte mecânico na estenose aórtica, especialmente na disfunção concomitante do VE e na doença arterial coronariana. Uma preocupação com a inserção do Impella é o agravamento da estenose, devido ao estreitamento do orifício pelo cateter, e o risco de eventos embólicos cerebrais decorrentes da interação da válvula calcificada com a cânula de entrada⁶⁹.

O uso do TandemHeart também é restrito devido à necessidade de punção transeptal, aumento do tempo de suporte circulatório e experiência limitada. A ECMO, por sua vez, é usada em pelo menos 4% dos pacientes submetidos a implante de válvula aórtica transcater, principalmente em situações emergentes como resgate para complicações do procedimento. As

vantagens da ECMO incluem acesso rápido à beira do leito, circuito de alto fluxo e capacidade de fornecer suporte pulmonar concomitante. Ao contrário do Impella ou do TandemHeart, não há necessidade de punção transeptal ou cruzamento da válvula aórtica⁷⁰.

3.2 DISPOSITIVOS MSC DE LONGO PRAZO

A maioria dos dispositivos MCS duráveis disponíveis são de localização intracorpórea. A tecnologia da bomba evoluiu de dispositivos de fluxo pulsátil de primeira geração para fluxo axial contínuo de segunda geração, com rolamentos/vedações de contato, até dispositivos de fluxo contínuo e centrífugo de terceira geração sem rolamentos/vedações de contato. Atualmente, mais de 90% dos dispositivos MCS dos Estados Unidos são de fluxo contínuo, enquanto cerca de 10% são corações artificiais totais pulsáteis (TAH). Assim como os dispositivos MCS temporários, os duráveis também têm contraindicações, descritas na Tabela 2²²:

Tabela 2. Contraindicações ao uso de dispositivos MSC duráveis

Contraindicações absolutas	
1.	Distúrbios neurológicos ou neuromusculares irreversíveis;
2.	Doença renal irreversível;
3.	Doença hepática irreversível;
4.	Doença mental ativa ou instabilidade psicológica;
5.	Não adesão à medicação;
6.	Disfunção grave do VD sem opções de suporte dispositivo de assistência ventricular direita.

Contraindicações relativas	
1.	Idade >80 anos;
2.	Obesidade mórbida ou caquexia;
3.	Doença musculoesquelética que prejudica a reabilitação;
4.	Infecção sistêmica ativa ou intubação prolongada;
5.	Malignidade não tratada;
6.	Doença vascular periférica grave;
7.	Uso de drogas, tabaco e álcool nos últimos 6 meses;
8.	Instabilidade psicológica.

Os LVAD de primeira geração correspondem às bombas pulsáteis de deslocamento de volume, como a HeartMate XVE® (Abbott Laboratories, Chicago, IL, EUA), a Thoratec Paracorporeal Ventricular Assist Device (PVAD®; Abbott Laboratories, Chicago, IL, EUA, anteriormente Thoratec Corp.) e a Novacor® (Baxter Healthcare Corp., Divisão Novacor, Oakland, CA, EUA). Somente a Thoratec PVAD está disponível comercialmente, embora raramente seja usada de acordo com a disponibilidade de dispositivos de nova geração. Dados da Society of Thoracic Surgeons

revelam que o uso destes dispositivos diminuiu significativamente na última década⁷¹.

3.2.1 Dispositivos de assistência ventricular esquerda de segunda geração

Bombas de fluxo axial como HeartMate II, Jarvik 2000 e MicroMed DeBakey VAD® (MicroMed Technologies, Woodlands, TX, EUA) possuem uma bomba rotativa suspensa por mancais mecânicos. A velocidade da bomba é proporcional ao gradiente de pressão gerado entre as cânulas de entrada e saída. Porém, os rolamentos mecânicos as tornam mais propensas a trombose e hemólise. Por isso, a aspirina, além da anticoagulação sistêmica, é utilizada com todas as bombas de fluxo axial. Segundo a Society of Thoracic Surgeons, estes dispositivos representaram 78% do total de dispositivos MCS duráveis implantados entre 2006 e 2017⁷¹.

3.2.1.1 HeartMate II

A HeartMate II® (Abbott Laboratories, Chicago, IL, EUA) é uma bomba de fluxo axial contínuo com rotor revestido de titânio que pode gerar fluxos de até 10 L/min em velocidades de bomba de 6.000 a 10.000 rpm. Foi aprovada pela FDA para ponte para transplante em abril de 2008 e para terapia de destino em janeiro de 2010, sendo comparada com a HeartMate XVE de primeira geração em pacientes considerados ineligíveis para transplante cardíaco. Os resultados mostraram que o uso da bomba de fluxo axial contínuo foi associado a taxas maiores de sobrevivência e menos eventos adversos em comparação com dispositivos de fluxo pulsátil⁷².

Estudo prospectivo não randomizado, o ROADMAP comparou o HeartMate II com a terapia médica, identificando uma sobrevida de 1 a 2 anos maior com seu uso⁷³. A ocorrência de trombose da bomba continua a ser uma preocupação, devido ao contato direto entre o rolamento mecânico e o sangue. Isso foi avaliado no ensaio PREVENT, que constatou que a incidência de trombose aos 3 e 6 meses foi de 2,9% e 4,8%, respectivamente. Por outro lado, a adesão às recomendações terapêuticas de anticoagulação foi associada a um risco significativamente menor de trombose na bomba⁷⁴.

3.2.1.2 Jarvik 2000

A Jarvik 2000® (Jarvik Heart, Nova York, NY, EUA) é uma bomba de fluxo axial contínuo, colocada no interior da cavidade do VE e pode gerar fluxos de até 7 L/min. Pesa cerca de 85 g e mede 5,5 cm x 2,4 cm⁷¹.

3.2.1.3 INCOR® LVAD

A INCOR® LVAD (Berlin Heart AG, Berlim, Alemanha) é uma bomba de fluxo axial comercializada na Europa. O dispositivo não está disponível nos Estados Unidos⁷¹.

3.2.2 Dispositivos de assistência ventricular esquerda de terceira geração

As bombas centrífugas de terceira geração, como o HeartMate 3 e o HeartWare Ventricular Assist Device, funcionam de maneira semelhante ao CentriMag, embora sejam menores em tamanho. O fluxo contínuo é gerado por um rotor centrífugo com uma única parte móvel que levita totalmente em um campo eletromagnético. As lâminas giram o sangue contra o alojamento, com tensão de cisalhamento mínima em comparação com uma bomba axial. Outras diferenças entre bombas de fluxo axial e centrífugo incluem⁷⁵:

- sensibilidade à pós-carga – as bombas centrífugas são mais sensíveis à pós-carga (ou seja, maior redução de vazão com o aumento da pós-carga);
- sucção – as bombas centrífugas são menos propensas a eventos de sucção do que as bombas de fluxo axial; e
- pulsatilidade – as bombas centrífugas geram maior pulsatilidade do que as bombas de fluxo axial.

3.2.2.1 HeartMate 3

A HeartMate 3® (Abbott Laboratories, Chicago, IL, EUA) é uma bomba centrífuga intrapericárdica levitada magneticamente, que pode gerar fluxos de até 5 L/min. O dispositivo tem marca da Conformité Européenne para uso na Europa e foi aprovado pela FDA em 2018. Além disso, foi avaliada em um estudo prospectivo, não randomizado, que registrou uma mortalidade em 1 ano de 18%, sem ocorrência de trombose ou mau funcionamento. A qualidade de vida e a capacidade funcional também melhoraram ao longo do tempo⁷⁶.

A HeartMate 3 foi comparada à HeartMate II no ensaio MOMENTUM 3. Embora não tenha havido diferença na mortalidade entre os dois dispositivos, o HeartMate 3 teve desempenho mecânico superior, devido à redução de mau funcionamento que exigiram cirurgias repetidas. O dispositivo também foi associado a um risco menor de trombose da bomba em comparação à HeartMate II (1,4% versus 13,2%). Além disso, foram observados efeitos de tratamento superiores com o HeartMate 3, independentemente da indicação – ponte para o transplante ou a terapia de destino⁷⁷.

O ensaio piloto, MAGNETUM 1 avaliou a segurança e a viabilidade de atingir uma Razão Normalizada Internacional mais baixa, na faixa de 1,5–

1,9, em pacientes com a HeartMate 3. O objetivo primário de sobrevivência livre de trombose de bomba, AVC incapacitante e hemorragia grave aos 6 meses foi alcançado em 93% dos participantes do estudo (n=15). Algumas complicações associadas ao seu uso incluem torção do enxerto de saída, insuficiência do VD, insuficiência aórtica e infecções⁷⁸.

3.2.2.2 HeartWare

A HeartWare (HVAD®; Medtronic, Minneapolis, MN, EUA) é uma bomba centrífuga de terceira geração de fluxo contínuo, aprovada pela FDA para ponte para o transplante e terapia de destino. Assim como a HeartMate 3, pode gerar fluxos de até 10 L/min. Foi comparada com a HeartMate II no ensaio ENDURANCE, que avaliou 446 pacientes considerados inelegíveis para transplante cardíaco. As taxas de sobrevivência foram comparáveis entre os dois grupos, embora a HeartWare tenha apresentado uma maior incidência de AVC, insuficiência do VD e sepsie⁷⁹.

No estudo HeartWare ADVANCE, 140 pacientes com HeartWare foram comparados a um grupo de controle de 499 pacientes implantados com uma bomba e aguardando transplante cardíaco. O desfecho primário de sobrevida até 180 dias sem troca de dispositivo ou transplante foi semelhante entre os dois grupos (90,7% versus 90,1%)⁸⁰. Porém, em comparação a outros dispositivos disponíveis comercialmente, foi observado em estudos que a HeartWare apresenta maior incidência de eventos neurológicos e mortalidade. Por isso, o dispositivo foi retirado do mercado em 2021 e deixou de ser fabricado⁸¹.

3.2.3 Dispositivos de suporte biventricular

O SynCardia TAH® (SynCardia, Tucson, AZ, EUA) é composto por dois ventrículos artificiais, cada um com volume sistólico de 70 mL, e pode gerar fluxos de até 9,5 L/min. É recomendado para pacientes com superfície corporal >1,7 m² e diâmetro torácico ≥10 cm⁸². Esse dispositivo foi avaliado em um estudo não randomizado que incluiu 81 pacientes que receberam transplante e 35 pacientes controle que não puderam receber transplante, embora atendessem aos critérios de entrada. A taxa de sobrevivência em 1 ano entre os receptores de TAH foi de 70% em comparação com 31% no grupo controle. As complicações comuns incluíram infecção, sangramento, eventos adversos neurológicos, mau funcionamento do dispositivo e falência de múltiplos órgãos⁸³.

4. COMPLICAÇÕES DOS DISPOSITIVO MCS

Os dispositivos MCS estão associados a vários tipos de complicações que podem abranger os sistemas cardiovascular, hematológico, imunológico e neurológico, ou podem ser intrínsecas à própria

bomba mecânica. As complicações podem variar e devem ser avaliadas criteriosamente em relação ao benefício clínico potencial para o paciente, de forma personalizada⁸⁴.

4.1 COMPLICAÇÕES CARDIOVASCULARES

As complicações cardiovasculares dos dispositivos MCS podem estar relacionadas a lesão cardíaca direta ou acesso vascular. As complicações cardíacas diretas incluem lesão valvar – sendo a lesão da válvula aórtica mais comum com o uso de dispositivos transaórticos, resultando no desenvolvimento precoce ou tardio de insuficiência da válvula aórtica –, assim como perfuração da câmara (de cânulas colocadas no átrio), resultando potencialmente em shunt, derrame pericárdico e tamponamento cardíaco. As complicações vasculares incluem isquemia distal dos membros e dissecação de vasos canulados⁸⁴.

O risco de isquemia do membro distal está relacionado com o tamanho da cânula, o tamanho do vaso do paciente, a urgência da implantação e o uso concomitante de vasopressores. Em casos extremos, a isquemia do membro pode exigir amputação. As grandes cânulas arteriais femorais utilizadas para ECMO tornam os pacientes especialmente vulneráveis, necessitando de estratégias como perfusão distal dos membros e monitoramento por espectroscopia para ajudar a reduzir a incidência desta complicação devastadora⁸⁵.

4.2 COMPLICAÇÕES HEMATOLÓGICAS

As complicações hematológicas dos dispositivos MCS incluem, mas não são limitadas, a hemorragia, anemia, disfunção plaquetária, trombocitopenia e trombose. Apesar da anticoagulação de rotina, o risco de trombose na bomba existe. Com algumas formas de MCS temporária – particularmente ECMO –, a estase intracardíaca pode contribuir para este risco e resultar em trombose da bomba e subsequentes eventos tromboembólicos. O sangramento relacionado ao MCS é multifatorial e secundário a déficits de coagulação adquiridos, hemólise por forças de cisalhamento elevadas, trombocitopenia, problemas relacionados ao acesso e anticoagulação necessária^{84,85}.

4.3 COMPLICAÇÕES INFECCIOSAS

Complicações infecciosas são comumente registrados, em decorrência dos vários locais de acesso para canulação externa, combinados com doença crítica e internações hospitalares prolongadas. As complicações infecciosas podem variar desde infecções no local de acesso até doenças sistêmicas, incluindo bacteremia e sepse. Embora algumas instituições

utilizem antibioticoterapia profilática para pacientes que recebem MSC, não há evidências disponíveis para apoiar a eficácia dessa abordagem⁸⁴.

4.4 COMPLICAÇÕES NEUROLÓGICAS

A lesão neurológica pode ser multifatorial em pacientes gravemente doentes, mas é comumente atribuída à migração de microêmbolos em um dispositivo MCS. Pacientes hemodinamicamente instáveis que necessitam de MCS muitas vezes apresentam períodos associados de hipoperfusão cerebral, hipóxia ou distúrbio metabólico que contribuem para acidentes cerebrovasculares. A taxa de AVC é semelhante em pacientes com dispositivos BIA, TandemHeart ou Impella, mas é maior entre usuários de ECMO⁸⁴.

REFERÊNCIAS

1. Virani SS, Alonso A, Aparicio HJ, Benjamin EJ, Bittencourt MS, Callaway CW, et al. Heart disease and stroke Statistics-2021 update: A report from the American Heart Association. *Circulation*. 2021;143(8):e254-e743.
2. OPTN Organ Procurement and Transplantation Network. 2022. Disponível em: <https://optn.transplant.hrsa.gov/>.
3. Gibbon JH Jr. Application of a mechanical heart and lung apparatus to cardiac surgery. *Minnesota Medicine*. 1954;37(3):171-185.
4. DeBakey ME. Development of mechanical heart devices. *The Annals of Thoracic Surgery*. 2005;79(6):2228.
5. Ensminger SM, Gerosa G, Gummert JF, Falk V. Mechanical circulatory support: Heart failure therapy "in motion". *Innovations*. 2016;11(5):305-314.
6. Liotta D, Hall CW, Henly WS, Cooley DA, Crawford ES, DeBakey ME. Prolonged assisted circulation during and after cardiac or aortic surgery: Prolonged partial left ventricular bypass by means of intracorporeal circulation. *The American Journal of Cardiology*. 1963;12(3):399-405.
7. Berardi C, Bravo CA, Li S, Khorsandi M, Keenan JE, Auld J, et al. The history of durable left ventricular assist devices and comparison of outcomes: HeartWare, heart mate II, heart mate 3, and the future of mechanical circulatory support. *Journal of Clinical Medicine*. 2022;11(7):2022.

8. Cooley DA, Liotta D, Hallman GL, Bloodwell RD, Leachman RD, Milam JD. Orthotopic cardiac prosthesis for two-staged cardiac replacement. *The American Journal of Cardiology*. 1969;24(5):723-730.
9. Norman JC, Brook MI, Cooley DA, Klima T, Kahan BD, Frazier OH, et al. Total support of the circulation of a patient with post-cardiotomy stone-heart syndrome by a partial artificial heart (ALVAD) for 5 days followed by heart and kidney transplantation. *Lancet*. 1978;1(8074):1125-1127.
10. DeVries WC, Anderson JL, Joyce LD, Anderson FL, Hammond EH, Jarvik RK, et al. Clinical use of the total artificial heart. *The New England Journal of Medicine*. 1984;310(5):273-278.
11. Portner PM, Oyer PE, Pennington DG, Baumgartner WA, Griffith BP, Frist WR, et al. Implantable electrical left ventricular assist systems: Bridge to transplantation and future. *The Annals of Thoracic Surgery*. 1989;47(1):142-150.
12. Han J, Trumble DR. Cardiac assist devices: Early concepts, current technologies, and future innovations. *Bioengineering (Basel)*. 2019;6(1):18.
13. Rose EA, Gelijns AC, Moskowitz AJ, Heitjan DF, Stevenson LW, Dembitsky W, et al. Long-term use of a left ventricular assist device for end-stage heart failure. *The New England Journal of Medicine*. 2001;345(20):1435-1443.
14. Cornwell WK 3rd, Stöhr EJ, BJ MD, Aaronson K, Hayward C, Pal JD. The future of mechanical circulatory support. *Circulation. Heart Failure*. 2021;14(8):e008861.
15. Werdan K, Gielen S, Ebelt H, et al. Mechanical circulatory support in cardiogenic shock. *Eur Heart J*. 2014;35:156-167.
16. Guenther SP, Brunner S, Born F, Fischer M, Schramm R, Pichlmaier M et al. When all else fails: extracorporeal life support in therapy-refractory cardiogenic shock. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2016;49:802-829.

17. Schibilsky D, Kruger T, Lausberg HF, Eisenlohr C, Haller C, Nemeth A et al. Impella 5.0 as a second-line mechanical circulatory support strategy after extracorporeal life support. *Artif Organs*. 2016;40:909-916.
18. Hoechter DJ, von Dossow V, Winter H, Müller HH, Meiser B, Neurohr C et al. The Munich Lung Transplant Group: intraoperative extracorporeal circulation in lung transplantation. *Thorac Cardiovasc Surg*. 2015;63:706-714.
19. Ljajikj E, Zittermann A, Koster A, Börgermann J, Schonbrodt M, Hakim-Meibodi K et al. Extracorporeal resuscitation as a further modifier of clinical outcome in patients with left ventricular assist device implantation and Interagency Registry for Mechanically Assisted Circulatory Support level 1. *Interact CardioVasc Thorac Surg*. 2018;27:139-41.
20. Cai AW, Islam S, Hankins SR, Fischer W, Eisen HJ. Mechanical circulatory support in the treatment of advanced heart failure. *Am J Transplant*. 2017;17:3020-3032.
21. Kugler C, Meng M, Rehn E, Morshuis M, Gummert JF, Tigges-Limmer K. Sexual activity in patients with left ventricular assist devices and their partners: impact of the device on quality of life, anxiety and depression. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2018;53:799-806.
22. Kirklin JK, Pagani FD, Kormos RL, Stevenson LW, Blume ED, Myers SL et al. Eighth annual INTERMACS report: special focus on framing the impact of adverse events. *J Heart Lung Transplant*. 2017;36:1080-1086.
23. Lanfear DE, Levy WC, Stehlik J, Estep JD, Rogers JG, Shah KB et al. Accuracy of Seattle Heart Failure Model and HeartMate II Risk Score in non-inotrope-dependent advanced heart failure patients: insights from the ROADMAP study (Risk Assessment and Comparative Effectiveness of Left Ventricular Assist Device and Medical Management in Ambulatory Heart Failure Patients). *Circ Heart Fail*. 2017;10:8.
24. Teuteberg JJ, Ewald GA, Adamson RM, Lietz K, Miller LW, Tatooles AJ et al. Risk assessment for continuous flow left ventricular assist devices: does the destination therapy risk score work? An analysis of over 1,000 patients. *J Am Coll Cardiol*. 2012;60:44-51.

25. Levy WC, Mozaffarian D, Linker DT, Sutradhar SC, Anker SD, Cropp AB et al. The Seattle Heart Failure Model: prediction of survival in heart failure. *Circulation*. 2006;113:1424-1433.
26. Kirklin JK, Naftel DC, Pagani FD, Kormos RL, Stevenson LW, Blume ED et al. Seventh INTERMACS annual report: 15,000 patients and counting. *J Heart Lung Transplant*. 2015;34:1495-1504.
27. Teuteberg JJ, Stewart GC, Jessup M, Kormos RL, Sun B, Frazier OH et al. Implant strategies change over time and impact outcomes: insights from the INTERMACS (Interagency Registry for Mechanically Assisted Circulatory Support). *JACC Heart Fail*. 2013;1:369-378.
28. Waqas M, Cowger JA. Role of durable mechanical circulatory support for the management of advanced heart failure. *Heart Fail Clin*. 2016;12:399-409.
29. Prondzinsky R, Lemm H, Swyter M, et al. Intra-aortic balloon counterpulsation in patients with acute myocardial infarction complicated by cardiogenic shock: The prospective, randomized IABP SHOCK trial for attenuation of multiorgan dysfunction syndrome. *Crit Care Med*. 2010;38:152-160.
30. Prondzinsky R, Unverzagt S, Russ M, et al. Hemodynamic effects of intra-aortic balloon counter pulsation in patients with acute myocardial infarction complicated by cardiogenic shock: The prospective, randomized IABP shock trial. *Shock*. 2012;37:378-384.
31. Patel H, Shivaraju A, Fonarow GC, et al. Temporal trends in the use of intraaortic balloon pump associated with percutaneous coronary intervention in the United States, 1998–2008. *Am Heart J*. 2014;168:363-373.
32. Patel NJ, Atti V, Kumar V, et al. Temporal trends of survival and utilization of mechanical circulatory support devices in patients with in-hospital cardiac arrest secondary to ventricular tachycardia/ventricular fibrillation. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2019;94:578-587.
33. Thiele H, Zeymer U, Thelemann N, et al. Intraaortic balloon pump in cardiogenic shock complicating acute myocardial infarction: Long-term 6-year outcome of the randomized IABP-SHOCK II Trial. *Circulation*. 2018.

34. Seyfarth M, Sibbing D, Bauer I, et al. A randomized clinical trial to evaluate the safety and efficacy of a percutaneous left ventricular assist device versus intra-aortic balloon pumping for treatment of cardiogenic shock caused by myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol*. 2008;52:1584-1588.
35. Ouweneel DM, Eriksen E, Sjaauw KD, et al. Percutaneous mechanical circulatory support versus intra-aortic balloon pump in cardiogenic shock after acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol*. 2017;69:278-287.
36. Werdan K, Buerke M, Geppert A, et al. Infarction-related cardiogenic shock – diagnosis, monitoring and therapy. *Dtsch Arztebl Int*. 2021;118:88-95.
37. Amin AP, Spertus JA, Curtis JP, et al. The evolving landscape of Impella use in the United States among patients undergoing percutaneous coronary intervention with mechanical circulatory support. *Circulation*. 2020;141:273-284.
38. ClinicalTrials.gov. Impella ECP Early Feasibility Study (ECP EFS). ClinicalTrials.gov Identifier: NCT04477603. Disponível em: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04477603>.
39. O'Neill WW, Schreiber T, Wohns DH, et al. The current use of Impella 2.5 in acute myocardial infarction complicated by cardiogenic shock: Results from the USpella Registry. *J Interv Cardiol*. 2014;27:1-11.
40. Van Mieghem NM, Daemen J, den Uil C, et al. Design and principle of operation of the HeartMate PHP (percutaneous heart pump). *EuroIntervention*. 2018;13:1662-1666.
41. Dudek D, Ebner A, Sobczyk R, et al. Efficacy and safety of the HeartMate percutaneous heart pump during high-risk percutaneous coronary intervention (from the SHIELD I trial). *Am J Cardiol*. 2018;121:1524-1529.
42. Keebler ME, Haddad EV, Choi CW, et al. Venoarterial extracorporeal membrane oxygenation in cardiogenic shock. *JACC Heart Fail*. 2018;6:503-516.

43. Donker DW, Brodie D, Henriques JPS, et al. Left ventricular unloading during veno-arterial ECMO: A review of percutaneous and surgical unloading interventions. *Perfusion*. 2019;34:98-105.
44. Rupprecht L, Lunz D, Philipp A, et al. Pitfalls in percutaneous ECMO cannulation. *Heart Lung Vessel*. 2015;7:320-326.
45. Combes A, Price S, Slutsky AS, et al. Temporary circulatory support for cardiogenic shock. *Lancet*. 2020;396:199-212.
46. Acharya D, Torabi M, Borgstrom M, et al. Extracorporeal membrane oxygenation in myocardial infarction complicated by cardiogenic shock: Analysis of the ELSO registry. *J Am Coll Cardiol*. 2020;76:1001-1002.
47. Thiagarajan RR, Barbaro RP, Rycus PT, et al. Extracorporeal Life Support Organization Registry International Report 2016. *ASAIO J*. 2017;63:60-67.
48. Lemor A, Hosseini Dehkordi SH, Basir MB, et al. Impella versus extracorporeal membrane oxygenation for acute myocardial infarction cardiogenic shock. *Cardiovasc Revasc Med*. 2020;21:1465-471.
49. Vallabhajosyula S, Prasad A, Bell MR, et al. Extracorporeal membrane oxygenation use in acute myocardial infarction in the United States, 2000 to 2014. *Circ Heart Fail*. 2019;12:e005929.
50. Burkhoff D, Cohen H, Brunckhorst C, et al. A randomized multicenter clinical study to evaluate the safety and efficacy of the TandemHeart percutaneous ventricular assist device versus conventional therapy with intraaortic balloon pumping for treatment of cardiogenic shock. *Am Heart J*. 2006;152:469.
51. Thiele H, Lauer B, Hambrecht R, et al. Reversal of cardiogenic shock by percutaneous left atrial-to-femoral arterial bypass assistance. *Circulation*. 2001;104:2917-2922.
52. Thiele H, Sick P, Boudriot E, et al. Randomized comparison of intra-aortic balloon support with a percutaneous left ventricular assist device in patients with revascularized acute myocardial infarction complicated by cardiogenic shock. *Eur Heart J*. 2005;26:1276-1283.

53. Rihal CS, Naidu SS, Givertz MM, et al. 2015 SCAI/ACC/ HFSA/STS Clinical Expert Consensus Statement on the use of percutaneous mechanical circulatory support devices in cardiovascular care: Endorsed by the American Heart Association, the Cardiological Society of India, and Sociedad Latino Americana de Cardiologia Intervencion; Affirmation of Value by the Canadian Association of Interventional Cardiology-Association Canadienne de Cardiologie d'intervention. *J Am Coll Cardiol*. 2015;65:e7-e26.
54. De Robertis F, Birks EJ, Rogers P, et al. Clinical performance with the Levitronix Centrimag short-term ventricular assist device. *J Heart Lung Transplant*. 2006;25:181-186.
55. Nagpal AD, Singal RK, Arora RC, et al. Temporary mechanical circulatory support in cardiac critical care: A state of the art review and algorithm for device selection. *Can J Cardiol*. 2017;33:110-118.
56. Borisenko O, Wylie G, Payne J, et al. Thoratec CentriMag for temporary treatment of refractory cardiogenic shock or severe cardiopulmonary insufficiency: A systematic literature review and meta-analysis of observational studies. *ASAIO J*. 2014;60:487-497.
57. John R, Long JW, Massey HT, et al. Outcomes of a multicenter trial of the Levitronix CentriMag ventricular assist system for short-term circulatory support. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2011;141:932-939.
58. Khaliel F, Al Habeeb W, Saad E, et al. Use of Rotaflow pump for left ventricular assist device bridging for 15 weeks. *Asian Cardiovasc Thorac Ann*. 2014;22:205-207.
59. Kashiwa K, Nishimura T, Saito A, et al. Left heart bypass support with the Rotaflow Centrifugal PumpR as a bridge to decision and recovery in an adult. *J Artif Organs*. 2012;15:207-210.
60. Atiemo AD, Conte JV, Heldman AW. Resuscitation and recovery from acute right ventricular failure using a percutaneous right ventricular assist device. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2006;68:78-82.
61. Anderson MB, Goldstein J, Milano C, et al. Benefits of a novel percutaneous ventricular assist device for right heart failure: The prospective

RECOVER RIGHT study of the Impella RP device. *J Heart Lung Transplant*. 2015;34:1549-1560.

62. Renard BM, Hanson ID, Goldstein JA. Severe mitral regurgitation and biventricular heart failure successfully treated with biventricular percutaneous axial flow pumps as a bridge to mitral valve surgery. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2017;89:159-162.

63. Kapur NK, Paruchuri V, Korabathina R, et al. Effects of a percutaneous mechanical circulatory support device for medically refractory right ventricular failure. *J Heart Lung Transplant*. 2011;30:1360-1367.

64. Oh DK, Shim TS, Jo KW, et al. Right ventricular assist device with an oxygenator using extracorporeal membrane oxygenation as a bridge to lung transplantation in a patient with severe respiratory failure and right heart decompensation. *Acute Crit Care*. 2020;35:117-121.

65. Kapur NK, Paruchuri V, Jagannathan A, et al. Mechanical circulatory support for right ventricular failure. *JACC Heart Fail*. 2013;1:127-134.

66. Ravichandran AK, Baran DA, Stelling K, et al. Outcomes with the Tandem Protek Duo dual-lumen percutaneous right ventricular assist device. *ASAIO J*. 2018;64:570-572.

67. Singh V, Patel SV, Savani C, et al. Mechanical circulatory support devices and transcatheter aortic valve implantation (from the National Inpatient Sample). *Am J Cardiol*. 2015;116:1574-1580.

68. Eliaz R, Turyan A, Beeri R, Shuvy M. Utilization of intra-aortic balloon pump to allow MitraClip procedure in patients with non-coapting mitral valve leaflets: A case series. *Eur Heart J Case Rep*. 2019;3:ytz045.

69. Singh V, Mendirichaga R, Inglessis-Azuaje I, et al. The role of Impella for hemodynamic support in patients with aortic stenosis. *Curr Treat Options Cardiovasc Med*. 2018;20:44.

70. Vallabhajosyula S, Patlolla SH, Sandhyavenu H, et al. Perioperative cardiopulmonary bypass or venoarterial extracorporeal membrane oxygenation during transcatheter aortic valve replacement: A systematic review. *J Am Heart Assoc*. 2018;7:e009608.

71. Kormos RL, Cowger J, Pagani FD, et al. The Society of Thoracic Surgeons Intermacs database annual report: Evolving indications, outcomes, and scientific partnerships. *Ann Thorac Surg.* 2019;107:341-353.
72. Slaughter MS, Rogers JG, Milano CA, et al. Advanced heart failure treated with continuous-flow left ventricular assist device. *N Engl J Med.* 2009;61:2241-2251.
73. Estep JD, Starling RC, Horstmanshof DA, et al. Risk assessment and comparative effectiveness of left ventricular assist device and medical management in ambulatory heart failure patients: Results from the ROADMAP study. *J Am Coll Cardiol.* 2015;66:1747-1761.
74. Maltais S, Kilic A, Nathan S, et al. Prevention of HeartMate II pump thrombosis through clinical management: The PREVENT multi-center study. *J Heart Lung Transplant.* 2017;36:1-12.
75. Moazami N, Fukamachi K, Kobayashi M, et al. Axial and centrifugal continuous-flow rotary pumps: A translation from pump mechanics to clinical practice. *J Heart Lung Transplant.* 2013;32:1-11.
76. Krabatsch T, Netuka I, Schmitto JD, et al. Heartmate 3 fully magnetically levitated left ventricular assist device for the treatment of advanced heart failure – 1-year results from the CE Mark trial. *J Cardiothorac Surg.* 2017;12:23.
77. Goldstein DJ, Naka Y, Horstmanshof D, et al. Association of clinical outcomes with left ventricular assist device use by bridge to transplant or destination therapy intent: The Multicenter Study of MagLev Technology in Patients Undergoing Mechanical Circulatory Support Therapy With HeartMate 3 (MOMENTUM 3) randomized clinical trial. *JAMA Cardiol.* 2020;5:411-419.
78. Netuka I, Ivak P, Tucanova Z, et al. Evaluation of low-intensity anti-coagulation with a fully magnetically levitated centrifugal-flow circulatory pump-the MAGENTUM 1 study. *J Heart Lung Transplant.* 2018;37:579-586.
79. Rogers JG, Pagani FD, Tatroles AJ, et al. Intrapericardial left ventricular assist device for advanced heart failure. *N Engl J Med.* 2017;376:451-460.

80. Aaronson KD, Slaughter MS, Miller LW, et al. Use of an intrapericardial, continuous-flow, centrifugal pump in patients awaiting heart transplantation. *Circulation*. 2012;125:3191-3200.
81. Cho SM, Mehaffey JH, Meyers SL, et al. Cerebrovascular events in patients with centrifugal-flow left ventricular assist devices: Propensity score-matched analysis from the Intermacs Registry. *Circulation*. 2021;144:763-772.
82. Kasirajan V, Tang DG, Katlaps GJ, et al. The total artificial heart for biventricular heart failure and beyond. *Curr Opin Cardiol*. 2012;27:301-307.
83. Copeland JG, Smith RG, Arabia FA, et al. Cardiac replacement with a total artificial heart as a bridge to transplantation. *N Engl J Med*. 2004;351:859-867.
84. Subramaniam, A. V., Barsness, G. W., Vallabhajosyula, S. & Vallabhajosyula, S. Complications of temporary percutaneous mechanical circulatory support for cardiogenic shock: an appraisal of contemporary literature. *Cardiol. Ther*. 2019;8: 211-228.
85. Guglin, M. et al. Venoarterial ECMO for adults: JACC Scientific Expert Panel. *J. Am. Coll. Cardiol*. 2019;73:698-716.

CAPÍTULO 8

ETIOLOGIA, DIAGNÓSTICO E TRATAMENTO DAS DOENÇAS DO PERICÁRDIO

Carlos Eduardo Alves de Souza Brito;
Daniele Roswell Chacon;
Danielle Magalhães de Queiroz;
Janaina Ramos de Miranda;
Marcia Haddad;
Maria del Carmen Rebeca Narro Forno;
Rodrigo Martins de Araujo;
Roger Martins de Souza

RESUMO

As doenças pericárdicas constituem um grupo heterogêneo de entidades, variando desde a pericardite aguda até derrames pericárdicos assintomáticos. O diagnóstico de pericardite aguda pode ser feito quando dois dos seguintes critérios estão presentes: dor torácica, tipicamente aguda e pleurítica, que melhora ao sentar-se e inclinar-se para frente; fricção pericárdica; alterações no eletrocardiograma, com elevação generalizada do segmento ST ou depressão PR na fase aguda; e derrame pericárdico. Além disso, os biomarcadores podem ajudar, uma vez que níveis elevados de proteína C reativa (PCR) são frequentemente encontrados em pacientes com pericardite aguda. Após a primeira ocorrência de pericardite aguda, a doença pode ser caracterizada por uma resolução completa dos sintomas, mas um subconjunto de pacientes acabará por desenvolver uma ou mais recorrências separadas por um período de tempo variável entre cada crise, experimentando uma pericardite recorrente. A taxa de recorrência pode chegar a 50% em pacientes que foram submetidos a terapias à base de esteroides na primeira crise. As recorrências são definidas de acordo com os mesmos critérios diagnósticos. Outros pacientes podem desenvolver um quadro crônico sem melhora sintomática. A tuberculose ainda representa a principal causa etiológica da pericardite aguda nos países em desenvolvimento, enquanto a chamada pericardite aguda idiopática é responsável pela maioria dos casos nos países desenvolvidos. Compreender os diferentes tipos de pericardite e os métodos de tratamento é a melhor forma de conduzir o paciente a uma melhora definitiva desse quadro.

PALAVRAS-CHAVE: Pericárdio; Pericardite; Pericardite tuberculosa; Anti-inflamatórios não esteroides; Corticosteroides.

1. DEFINIÇÕES

A pericardite é uma inflamação aguda de uma ou de ambas as camadas do pericárdio, devido a uma causa inflamatória pericárdica primária ou à propagação de uma inflamação adjacente. Geralmente, se apresenta com dor no peito, que varia conforme a posição e a respiração. O diagnóstico de pericardite é baseado em critérios clínicos, que incluem dor torácica pericárdica; fricção pericárdica; alterações no eletrocardiograma (ECG); e derrame pericárdico novo ou agravado. Pelo menos 2 dos 4 critérios devem estar presentes para alcançar um diagnóstico definitivo. Critérios adicionais são representados por elevação de marcadores de inflamação, como proteína C reativa, ou evidência de imagem de pericardite, a exemplo da tomografia computadorizada ou ressonância magnética cardíaca^{1,2}. A pericardite recorrente é definida pela recorrência dos sintomas entre 4 a 6 semanas após a remissão completa de um episódio anterior de pericardite aguda³.

A pericardite pode estar associada ao desenvolvimento de derrame pericárdico, pericardite constrictiva efusiva e constrição pericárdica. O derrame pericárdico, nesse caso, se refere ao acúmulo de quantidade suficiente de líquido para ser detectado por imagem entre as duas camadas do pericárdio. Como o pericárdio é uma cavidade virtual, em condições normais seu conteúdo líquido é irrelevante e uma lacuna entre o pericárdio visceral e parietal pode ser observado apenas durante a excursão da parede sistólica. O tamponamento cardíaco ocorre quando esta condição interfere no enchimento e na ejeção cardíaca fisiológica^{1,2}.

A pericardite constrictiva, por sua vez, é a condição patológica em que a fibrose pericárdica com possível calcificação – por exemplo, secundária à pericardite tuberculosa – limita o enchimento diastólico cardíaco. A pericardite constrictiva efusiva é uma forma particular de pericardite constrictiva, representada pela coexistência de derrame pericárdico e constrição do pericárdio visceral. As características clínicas dessas condições são geralmente uma combinação de derrame pericárdico e pericardite constrictiva^{1,2}.

2. ETIOLOGIA

A etiologia da pericardite é variada e pode incluir causas infecciosas e não infecciosas. Nos países desenvolvidos com baixa prevalência de tuberculose, as causas mais comuns incluem infecções virais, doenças inflamatórias sistêmicas e câncer. Nos países em desenvolvimento – com uma elevada prevalência de tuberculose –, a tuberculose, muitas vezes com infecção concomitante por HIV, é a causa mais comum da doença. Portanto,

ao avaliar um paciente com pericardite, é necessário considerar o contexto epidemiológico³.

Uma grande variedade de causas pode ser responsável pela pericardite efusivo-constritiva (PEC). Além das causas de pericardite concomitante, as etiologias da PEC isolada correspondem a doenças do tecido conjuntivo; causas metabólicas (como uremia ou hipotireoidismo); causas hemodinâmicas (processos não inflamatórios com pressões venosas sistêmicas elevadas, como insuficiência cardíaca congestiva e hipertensão pulmonar); síndromes de lesão pericárdica (após IM, intervenção cardíaca percutânea ou após cirurgia cardíaca); enquanto derrames hemorrágicos podem resultar de traumas penetrantes no tórax, dissecções aórticas ou procedimentos cardíacos complicados⁴.

Em alguns casos, as malignidades são responsáveis por derrame pericárdico, que também pode ser consequência da radiação subsequente ao mediastino. Os cânceres extracardíacos – como câncer de pulmão, câncer de mama e linfoma – são, muitas vezes, responsáveis por derrames serosos e são mais comuns que as malignidades cardíacas ou pericárdicas primárias (mesotelioma e angiossarcoma), que também podem se apresentar com derrames hemorrágicos. Nesses pacientes, os testes diagnósticos não devem ser interrompidos após a análise do líquido pericárdico se a probabilidade de malignidade for alta, pois nem sempre as células neoplásicas podem ser identificadas no líquido pericárdico³.

3. PERICÁRDIO: ANATOMIA E FISIOLOGIA

O pericárdio é um saco fibroso, contendo duas camadas que envolvem o coração e os grandes vasos proximais com um espaço potencial criado pelas camadas parietal e visceral. A camada fibrosa externa é contígua aos grandes vasos na parte superior e ao diafragma na parte inferior. Anteriormente, o pericárdio está relacionado ao esterno pelos ligamentos esternopericárdicos, lateralmente, à pleura parietal e posteriormente permanece próximo aos brônquios, esôfago e aorta torácica descendente. Essas fixações centrais ajudam a manter a posição do coração dentro do tórax. O pericárdio fibroso é a camada mais externa e resistente de tecido conjuntivo adjacente às estruturas intratorácicas próximas e que define os limites do mediastino médio. O pericárdio seroso, por sua vez, é fino e consiste nas camadas parietal e visceral, também conhecida como epicárdio⁵.

O componente seroso parietal forma a superfície interna do pericárdio fibroso, enquanto o epicárdio adere diretamente e envolve o coração. Entre o pericárdio visceral e o miocárdio é possível encontrar quantidades variáveis de gordura, que são mais proeminentes ao longo dos sulcos atrioventriculares e interventriculares e do ângulo agudo do ventrículo direito. A gordura visceral contém vasculatura coronária, vasos linfáticos e nervos. As camadas serosas criam um espaço estreito entre elas, conhecido como cavidade pericárdica,

que concentra uma pequena quantidade de fluido lubrificante seroso e permite o movimento do coração⁶. Normalmente, esse espaço pode ser ocupado por até 50 mL de líquido e quantidades variáveis de gordura epicárdica/pericárdica⁷.

Do ponto de vista estrutural e intervencionista, existem vários aspectos clinicamente relevantes da anatomia pericárdica que impactam o acesso epicárdico, as técnicas de procedimento e as complicações potenciais. Os mais importantes incluem os limites anatômicos determinados pelas reflexões e seios pericárdicos, a localização e associação dos vasos epicárdicos dentro do pericárdio visceral e a relação das estruturas extrapericárdicas⁷.

3.1 SEIOS E RECESSOS

O pericárdio parietal se torna contínuo com o pericárdio visceral nas bases dos grandes vasos, incluindo a veia cava e as veias pulmonares. Essas reflexões pericárdicas ocorrem em dois locais: superiormente, circundando a aorta e o tronco pulmonar; e mais posteriormente circundando as veias – as veias cavas superior e inferior, assim como as veias pulmonares. Isso significa que as superfícies anterior, apical e lateral dos ventrículos são livremente acessíveis. Uma passagem entre os dois locais do pericárdio seroso refletido é o seio pericárdico transversal, que fica posterior à aorta ascendente e ao tronco pulmonar, anterior à veia cava superior e superior ao átrio esquerdo⁷.

O seio transversal se estende superiormente no lado direito, formando o recesso aórtico superior entre a aorta ascendente e a veia cava superior. Na face superior esquerda, se encontra o ligamento de Marshall e o apêndice atrial esquerdo na entrada do seio transversal, relevante para procedimentos de oclusão de apêndice com base no epicárdio. A zona de reflexão que circunda as veias pulmonares tem a forma de um U invertido e o fundo de saco formado com o U' posterior ao átrio esquerdo, é o seio pericárdico oblíquo, que é diretamente adjacente ao carina e ao esôfago posteriormente^{5,7}.

3.2 HISTOLOGIA

O pericárdio parietal consiste em uma camada serosa mais interna de células mesoteliais, frouxamente compactadas, com microvilosidades distintas apoiadas no topo de uma membrana basal, que são essenciais para a geração e reabsorção de líquido pericárdico⁸. Abaixo da camada de células mesoteliais está a fibrosa, composta por colágeno denso entremeadado com fibras elásticas, com direções variáveis das fibras, permitindo algum grau de distensibilidade. A camada mais externa em direção ao mediastino contém mais fibras elásticas, juntamente com tecido adiposo, vasos sanguíneos e

estruturas neurais. Abaixo do pericárdio visceral se encontra tecido adiposo com distribuição e quantidade variáveis⁹.

Alterações histológicas distintas são frequentemente observadas na patologia pericárdica. Por exemplo, na progressão da pericardite, o processo fisiopatológico consiste primeiro na deposição de material fibrinoso e no recrutamento de células inflamatórias, depois na desintegração das células mesoteliais, seguida pela organização com crescimento interno de fibroblastos e neovascularização¹⁰. A principal resposta à lesão pericárdica é a produção de líquido pericárdico, que muitas vezes se manifesta como derrame e é facilmente identificado pela ECG. A inflamação pode ser detectada por técnicas de imagem cardiovascular mais avançadas, particularmente RMC e, em menor extensão, TC, com neovascularização pericárdica na pericardite correlacionada com hiperrealce pericárdico tardio na RM¹¹.

O processo de regeneração pericárdica pode resultar na formação de aderências entre as camadas parietal e visceral, rompendo e obliterando o espaço da cavidade pericárdica, o que pode levar a uma eventual constrição. A calcificação representa uma resposta terminal à lesão pericárdica repetida e progressiva⁵.

3.3 FLUIDOS E HIDRODINÂMICA

A cavidade pericárdica normalmente consiste em uma quantidade de reserva de líquido <50 mL, gerada pelo revestimento mesotelial. Esse fluido seroso, produzido como ultrafiltrado plasmático e drenado pelos vasos linfáticos, permite a expansão dentro de uma faixa protetora do ventrículo durante a diástole¹². Qualquer processo patológico que inflama, fere ou prejudica a drenagem linfática – como pericardite aguda, derrame pericárdico e pericardite constritiva – altera as forças de Starling da troca dinâmica de fluidos e pode resultar em um aumento substancial do líquido pericárdico. Nesses casos, o pericárdio transmite alterações nas pressões intratorácicas ao coração, com importantes consequências hemodinâmicas⁵.

A restrição pericárdica com interdependência ventricular associada, o mecanismo pelo qual as alterações de pressão-volume em um ventrículo afetam intimamente o outro, são componentes importantes na fisiologia subjacente ao tamponamento e à constrição cardíaca⁵. A curva pressão-volume do pericárdio parietal apresenta associação não linear no quadro agudo, que está relacionada ao grau de distensibilidade inerente. Apenas uma quantidade limitada de líquido extra é acomodada sem aumento significativo nas pressões intrapericárdicas. Porém, o rápido acúmulo de líquido, em torno de 100 a 200 ml, aumenta exponencialmente as pressões intrapericárdicas para 20 a 30 mm Hg, com a consequente fisiologia do tamponamento cardíaco. O acúmulo lento de líquido, por outro lado, permite estiramento e distensão pericárdico progressivos, para acomodar até 2 L, prolongando o limiar crítico^{13,14}.

3.4 VASCULATURA E INERVAÇÃO

Normalmente, o pericárdio é suprido por pequenos ramos das artérias torácica interna, pericardiofrênica, musculofrênica, frênica inferior e da aorta torácica. As veias do pericárdio entram no sistema ázigos de veias nas veias torácica interna e frênica superior. A inervação do pericárdio surge do nervo vago e dos troncos simpáticos – por meio dos quais o pericárdio pode modular os complexos cardíacos e o tônus coronário com a secreção de prostaglandinas –, assim como os nervos frênicos, que possuem fibras aferentes somáticas que representam a fonte da sensação de dor somática do pericárdio parietal. Por esse motivo, a dor relacionada a uma patologia pericárdica é frequentemente referida à região supraclavicular do ombro ou aos dermatômos laterais do pescoço para os segmentos C3-C5 da medula espinhal¹⁵.

A vasculatura epicárdica é importante para qualquer intervenção que utilize uma abordagem pericárdica, em parte relacionada à variabilidade significativa desses vasos e às complicações potencialmente perigosas. Por exemplo, a grande veia cardíaca cruza a artéria circunflexa esquerda no ápice do ventrículo esquerdo e é mais comumente superficial à artéria em até 61% das vezes, mas também pode correr profundamente em até 37% dos pacientes¹⁶. Esta variação é relevante para procedimentos ablativos, onde uma artéria inesperada entre a veia e o miocárdio pode ser devastadora. A gordura epicárdica envolve os vasos coronários, o que é vantajoso por fornecer proteção, mas pode afetar o sucesso do procedimento ao inibir a ablação eficaz⁷.

3.5 OUTRAS ESTRUTURAS EM RISCO

Várias outras estruturas não cardíacas estão em estreita relação com o pericárdio e, portanto, correm risco de complicações durante intervenções utilizando acesso pericárdico. Os dois nervos frênicos correm ao longo da superfície do coração – com o direito ao longo da VCS e próximo à veia pulmonar superior direita (mais relevante para procedimentos de isolamento da veia pulmonar) e o esquerdo, que corre sobre o apêndice atrial esquerdo e depois continua ao longo da parede livre do ventrículo lateral esquerdo⁷. Isto tem implicações importantes para as ablações que ocorrem nesta área, assim como na terapia de ressincronização envolvendo derivações ventriculares esquerdas epicárdicas. O esôfago é imediatamente adjacente e posterior ao seio oblíquo e ao átrio esquerdo, o que pode aumentar o risco de lesão esofágica durante a ablação da parede posterior do átrio esquerdo, particularmente a temida complicação da fístula esôfago-atrinal^{7,17}.

4. DOENÇAS DO PERICÁRDIO

4.1 PERICARDITE AGUDA

4.1.1 Epidemiologia

Faltam dados epidemiológicos exatos para pericardite aguda. A incidência foi relatada como 27,7 casos por 100 mil pessoas/ano em uma área urbana no norte da Itália, com miocardite concomitante em cerca de 15% dos casos¹⁸. A pericardite aguda é diagnosticada em 0,2% de todas as internações hospitalares cardiovasculares, sendo responsável por 5% das internações em pronto-socorro por dor torácica na América do Norte e na Europa Ocidental^{19,20}.

4.1.2 Etiologia

Nos países desenvolvidos, calcula-se que os vírus sejam os agentes etiológicos mais prevalentes, uma vez que um episódio agudo de pericardite é, muitas vezes, precedido por uma síndrome gastrointestinal ou semelhante à gripe²¹. Foi observado um aumento na incidência de pericardite aguda durante o inverno²². Maisch et al²³ observaram que somente 14% dos casos são de origem infecciosa, seja viral ou bacteriana, sendo *Mycobacterium tuberculosis*, *Borrelia burgdorferi*, Parvovírus B19 e vírus Epstein-Barr os agentes mais prevalentes.

Em um estudo prospectivo realizado na França, nenhum diagnóstico etiológico foi fornecido para 55% dos casos, mas um quinto dos casos de pericardite foram classificados como síndrome pós-lesão cardíaca²⁴. Essa etiologia está crescendo progressivamente nos países desenvolvidos, devido ao aumento do número de procedimentos cardíacos, como cirurgia cardíaca – principalmente revascularização do miocárdio –, inserção de marcapasso, ablação por radiofrequência, implante de válvula aórtica transcater e, raramente, intervenção coronária percutânea^{25,26}.

Outras causas específicas são doenças autoimunes, hipotireoidismo (de base autoimune ou pós-cirúrgica) e câncer, seja como metástase de fonte primária (câncer de pulmão e mama e linfomas) ou resultado de radioterapia para câncer de tórax²⁷. A pericardite associada ao inibidor do checkpoint imunológico também foi descrita em um pequeno número de pacientes. Essa condição requer atenção devido à sua gravidade e à necessidade de terapia imunossupressora²⁸.

Nos países em desenvolvimento, a tuberculose é a causa mais frequente de pericardite aguda. A incidência de pericardite tuberculosa tem crescido ainda mais nas últimas décadas, como resultado da epidemia do vírus da imunodeficiência humana²⁹. Apesar das inúmeras tentativas de identificar uma causa precisa, a maioria dos casos é referida como idiopática, embora este termo reflita uma incapacidade de estabelecer uma etiologia

específica. Na realidade, muitos casos são considerados de origem viral não diagnosticada ou relacionados a uma resposta imunitária a um vírus ou outros agentes patogênicos³⁰.

4.1.4 Diagnóstico

Com base nas diretrizes da European Society of Cardiology (ESC) são necessários pelo menos 2 dos 4 critérios para o diagnóstico de pericardite aguda:

1. dor torácica;
2. fricção pericárdica;
3. alterações no eletrocardiograma (ECG); e
4. derrame pericárdico novo ou agravado.

Elevação de marcadores inflamatórios – ou seja, proteína C reativa (PCR), taxa de hemossedimentação (VHS) e elevação da contagem de leucócitos – e evidência de inflamação pericárdica por uma técnica de imagem (TC ou RMC) pode auxiliar no diagnóstico e no monitoramento da atividade da doença³¹.

4.1.4.1 Dor no peito

Dor torácica aguda de início rápido é o sintoma principal da pericardite aguda. Embora a dor pericárdica também possa ser surda ou latejante, em muitos casos sentar-se e inclinar-se para a frente melhora a dor. Da mesma forma, a dor tem clara relação com inspiração respiratória, tosse e, às vezes, soluços. Dor que irradia para a crista do trapézio também é comum³².

4.1.4.2 Exame físico

Pacientes com pericardite aguda, muitas vezes, parecem desconfortáveis ou ansiosos e podem apresentar taquicardia sinusal e febre baixa. Uma fricção pericárdica pode ser ouvida na borda esternal esquerda com o paciente inclinado para frente ou apoiado nos cotovelos e joelhos, causada pela fricção entre as duas camadas pericárdicas inflamadas. Quando uma doença sistêmica está associada à pericardite, manifestações não cardíacas dessas doenças podem estar presentes durante a avaliação clínica, incluindo perda de peso, sudorese noturna, erupção cutânea, artrite³².

4.1.4.3 Eletrocardiograma

As alterações no ECG decorrem da inflamação do epicárdio e do miocárdio adjacente, pois o pericárdio parietal é eletricamente silencioso. Alterações sequenciais são observadas em aproximadamente 60% dos pacientes³³. A depressão do segmento PR com elevação do segmento ST é bastante específica para pericardite, mas até 40% dos pacientes apresentam

alterações atípicas e não diagnósticas. As modificações no ECG podem ser difusas ou localizadas, sendo a depressão PR possivelmente o único sinal³².

4.1.4.4 Biomarcadores

Até o momento, nenhum biomarcador específico para pericardite está disponível. Pelo menos 30% dos pacientes apresentam algum grau de elevação cardíaca específica da troponina I ou T, o que confirma o envolvimento concomitante do miocárdio subepicárdico³⁴. A pericardite com miocardite associada é definida como miopericardite. Nesse caso, os pacientes apresentam elevação da troponina I ou T ou sinais de envolvimento miocárdico na RMC sem novo surgimento de anormalidades focais ou difusas da função do ventrículo esquerdo (VE). A perimiocardite é usada para descrever a síndrome inflamatória miopericárdica na qual o envolvimento miocárdico está associado a um novo início ou piora do movimento deprimido focal ou difuso da parede do VE³¹. Ao contrário da síndrome coronariana aguda, a elevação da troponina I ou T não é um marcador prognóstico negativo na miopericardite/perimiocardite³⁴.

Marcadores de inflamação, como leucócitos, VHS e PCR, estão elevados em até 80% dos casos, mas esses marcadores não são sensíveis ou específicos para pericardite aguda. Porém, a PCR de alta sensibilidade identifica pacientes com maior risco de recorrências³⁵. A imagem cardíaca, por sua vez, é parte integrante do processo de diagnóstico e estadiamento da pericardite³⁶.

A ECG é o primeiro e, muitas vezes, o único exame de imagem necessário em pacientes com pericardite aguda. Embora normal em 40% dos casos, esse exame é essencial para identificar complicações, como tamponamento ou pericardite constrictiva, e pode ser útil para monitorar a evolução do derrame pericárdico ao longo do tempo e a resposta à terapia médica. Também permite uma quantificação indireta do derrame pericárdico, que é descrito com base no tamanho do espaço livre de eco entre as camadas pericárdicas no final da diástole, sendo trivial (visto apenas na sístole); pequeno (<10 mm); moderado (10 a 20 mm); grande (21 a 25 mm); e muito grande (>25 mm). Grande quantidade de líquido pericárdico pode identificar pacientes com pericardite aguda que apresentam maior risco de complicações³⁷.

Além disso, a ECG pode ser útil no fornecimento de uma avaliação em tempo real, ao realizar uma drenagem pericárdica no cenário de derrame pericárdico grave ou tamponamento cardíaco. É capaz de auxiliar na determinação de disfunção ventricular concomitante, que pode sugerir um componente de miocardite. Pacientes com envolvimento miocárdico apresentam menor deformação longitudinal e circunferencial nas três camadas miocárdicas e nos níveis basal, médio-ventricular e apical. A torção do VE também é menor do que em indivíduos normais devido à menor rotação apical³⁸.

A ECG transesofágica pode ser considerada quando a ecocardiografia transtorácica é subótima. As limitações do exame incluem a detecção de derrames loculados ou a presença de coágulo, assim como a dificuldade de caracterização e quantificação precisas da quantidade de líquido pericárdico. O uso da ECG tridimensional pode, entretanto, auxiliar na identificação e caracterização de derrames loculados³⁷.

A RMC, por sua vez, é um exame adjuvante em pacientes com pericardite, sendo particularmente útil quando as imagens ecocardiográficas são ambíguas ou em caso de suspeita de envolvimento miocárdico, pois oferece informações morfológicas e hemodinâmicas¹⁰. O realce tardio com gadolínio (RTG) é preciso em relação à presença e gravidade da inflamação pericárdica, com uma sensibilidade de quase 94%. Porém, ele está ausente ou é mínimo em condições fisiológicas, pois o pericárdio normal não é vascularizado, enquanto a pericardite aguda está associada à neovascularização³⁸. A medição do RTG pode ajudar a identificar indivíduos com alto risco de complicações, já que pacientes com múltiplas recorrências e RTG mais elevados apresentam uma taxa de remissão clínica reduzida³⁹.

A modulação da terapia de acordo com o nível de inflamação é outra aplicação da avaliação do RTG juntamente com a redução da PCR. A RMC pode ser realizada em caso de dúvida ou em pacientes com múltiplas recorrências mostrando reduzir a incidência de recorrências e a administração de medicamentos, principalmente de corticosteróides⁴⁰. Dados de um estudo em pacientes com pericardite recorrente, o espessamento pericárdico observado na RMC – realizada dentro de 4 semanas do início dos sintomas – identificaram resultados adversos independentemente dos níveis de PCR, enquanto o RTG foi associado a um risco menor. Porém, não se sabe se a repetição de uma RMC após o tratamento tem valor prognóstico adicional⁴¹.

A avaliação combinada da inflamação pericárdica com RTG e do edema pericárdico nas sequências ponderadas em T2 pode determinar o estágio da inflamação. Um RTG proeminente com sinal aumentado nas sequências ponderadas em T2 está associado à inflamação aguda, enquanto a ausência de sinal T2 elevado representa a fase crônica. Um RTG aumentado com sinal T2 normal é sugestivo de uma fase subaguda de inflamação, caracterizada pela resolução do edema⁴².

A RMC pode identificar a eventual presença e a extensão do envolvimento miocárdico com RTG miocárdico, além de auxiliar na avaliação de pacientes estáveis com suspeita de fisiopatologia constrictiva e evidências inconclusivas na ECG, enquanto seu uso em caso de comprometimento hemodinâmico é desencorajado³⁷. Apesar dos benefícios, o exame tem suas limitações. O custo e a disponibilidade podem limitar o uso e o ritmo cardíaco e a apneia estáveis são necessários para a qualidade de imagem diagnóstica. Embora o uso de RMC de 1,5-T em pacientes portadores de marcapasso/defibriladores esteja aumentando, o uso de gadolínio é contraindicado em caso de disfunção renal avançada⁴².

A TC, por outro lado, tem a vantagem de ter um tempo de aquisição curto e uma resolução espacial muito alta. Após a administração de contraste intravenoso, pode-se observar realce do pericárdio espessado em caso de suspeita de pericardite ou infiltração tumoral. É particularmente sensível para identificar calcificação pericárdica e pode permitir a caracterização inicial do líquido pericárdico melhor que a ECG. O pericárdio, porém, só pode ser claramente visualizado onde está rodeado por gordura e não adjacente ao miocárdio. Outra limitação é a impossibilidade de fazer avaliação hemodinâmica em tempo real por meio de manobras respiratórias para testar a interdependência ventricular³⁷.

4.1.4.5 Diagnóstico diferencial e manejo

Durante a avaliação da dor torácica, devem ser descartados outros diagnósticos que não pericardite. Febre (>38°C), início subagudo, grande derrame pericárdico (>20 mm na ECG), tamponamento cardíaco e falta de resposta à terapia anti-inflamatória após 1 semana de tratamento estão associados a pior prognóstico⁴³. Pacientes com essas características, além daqueles com risco aumentado de tamponamento e constrição, devem ser hospitalizados. Outros preditores menores de pior prognóstico são imunossupressão, trauma e anticoagulação oral²⁷.

4.1.5 Mudanças no estilo de vida

As principais diretrizes se concentram principalmente nos atletas, recomendando que eles retornem aos esportes competitivos somente após a resolução dos sintomas e a normalização dos testes de diagnóstico^{31,44}. Considera-se que os efeitos prejudiciais da taquicardia induzida pelo exercício e do estresse de cisalhamento no pericárdio piorem a inflamação, e o aumento do fluxo sanguíneo relacionado à inflamação para o pericárdio pode favorecer o estresse oxidativo. Variações genéticas também podem ser responsáveis pelo agravamento da inflamação causada pelo exercício em indivíduos predispostos. Especialistas recomendam que pacientes com RTG pericárdico e/ou marcadores inflamatórios elevados sejam restritos a exercícios intensos. Uma frequência cardíaca abaixo de 100 batimentos/min com esforço também é recomendada⁴⁵.

4.1.6 Prognóstico

O prognóstico da pericardite é determinado pela etiologia. A pericardite idiopática e viral tem um prognóstico geral benéfico, mas também pode estar associada a um risco significativo de recorrência⁴⁶. A pericardite purulenta e neoplásica apresenta um curso clínico diferente e relata taxas de mortalidade entre 20% e 30%⁴⁷. A pericardite com envolvimento miocárdico tem prognóstico geral favorável, com normalização da função do VE em cerca

de 90% dos pacientes em 12 meses e sem aumento do risco de morte³⁴. A pericardite recorrente é a complicação mais comum e problemática da pericardite aguda na prática clínica, juntamente com a pericardite constrictiva e o tamponamento²⁵.

4.2 PERICARDITE RECORRENTE

4.2.1 Epidemiologia

Até 30% dos pacientes com pericardite aguda apresentam recorrência após um período inicial sem sintomas de 4 a 6 semanas, especialmente se não forem tratados com colchicina⁴⁸.

4.2.2 Etiologia

Considera-se que a etiologia da pericardite recorrente seja um fenômeno imunomediado, relacionado a um tratamento incompleto da doença e não a uma infecção viral recorrente. Isso é apoiado pelo tempo até o evento, pela evidência de anticorpos não específicos de órgãos e pela boa resposta à terapia com corticosteroides. Os fatores associados a um risco aumentado de recorrências são sexo feminino, uso prévio de corticosteroides e recorrências anteriores frequentes¹⁸.

4.2.3 Diagnóstico

Não há diferenças claras quanto à apresentação clínica entre pericardite aguda e recorrente. Porém, são necessários um intervalo sem sintomas de 4 a 6 semanas e a evidência de nova inflamação pericárdica para o diagnóstico¹⁸.

4.2.4 Pericardiectomia

A pericardiectomia deve ser considerada como última opção para casos refratários. A identificação dos pacientes, o momento do procedimento e as possíveis complicações ainda representam desafios. O momento da pericardiectomia é recomendado para pacientes com qualidade de vida comprometida ou dor torácica refratária, apesar da duração ideal da melhor terapia médica. A mortalidade operatória permanece não negligenciável, especialmente em pacientes idosos e naqueles com insuficiência cardíaca congestiva, diabetes, doença pulmonar obstrutiva crônica, insuficiência renal pré-operatória, irradiação torácica e cirurgia cardíaca prévia. Embora a dor geralmente melhore significativamente, a dor torácica residual após o procedimento pode persistir^{49,50}.

4.3 COMPLICAÇÕES DA PERICARDITE AGUDA E RECORRENTE

4.3.1 Pericardite efusiva e tamponamento

4.3.1.1 Epidemiologia

O derrame pericárdico está presente em 50% a 65% dos pacientes e pode levar ao tamponamento cardíaco. A pericardite idiopática aguda é mais frequentemente associada a derrames mínimos ou pequenos em comparação a um risco maior de tamponamento na pericardite neoplásica, tuberculosa ou relacionada ao hipotireoidismo⁵¹.

4.3.1.2 Características clínicas e imagens

O exame físico pode mostrar sinais de comprometimento hemodinâmico, conhecido como tríade de Beck, sendo eles hipotensão, distensão da veia jugular e sons cardíacos abafados. A taquicardia é o sinal mais sensível, enquanto o pulso paradoxal é o mais específico. A fricção pericárdica, muitas vezes, não é detectável devido à presença de grande quantidade de líquido. Pode ser encontrada uma diminuição na amplitude dos complexos QRS no ECG. Da mesma forma, alternâncias elétricas nos complexos QRS podem se desenvolver em decorrência da flutuação do coração dentro do derrame pericárdico⁵².

Um espaço livre de eco entre o epicárdio e as camadas pericárdicas pode permitir uma avaliação semiquantitativa da gravidade do derrame. Porém, existem alguns desafios relacionados à avaliação ecocardiográfica. Como a aorta descendente é extrapericárdica, o acúmulo de líquido entre a aorta descendente e o coração no longo eixo paraesternal estabelece o líquido como pericárdico em vez de pleural. Outro fator é a distinção entre derrame e gordura epicárdica, sendo a gordura mais brilhante que o miocárdio, com movimento em concordância com o coração de forma diferente do derrame pericárdico. Embora a ECG possa estimar as características do líquido, incluindo a presença de coágulos, aderências e fibrina, a RMC e a TC oferecem uma melhor definição³⁷.

O tamponamento cardíaco altera acentuadamente a dinâmica de enchimento cardíaco. Os sinais ecocardiográficos mais importantes são a presença de derrame, dilatação da veia cava inferior e veias supra-hepáticas e volume diastólico e sistólico final baixo do ventrículo esquerdo. Observa-se um salto inspiratório bifásico do septo interventricular. O colapso da câmara direita durante a diástole é um sinal específico de tamponamento cardíaco. A duração do colapso do átrio direito, que excede um terço da sístole ventricular, é bastante sensível e altamente específica para tamponamento cardíaco³⁷.

No contexto de pressões diastólicas auriculares e ventriculares direitas elevadas, o colapso diastólico do átrio e ventrículo direitos pode, no

entanto, estar ausente. Alterações nas velocidades de entrada mitral e tricúspide no Doppler pulsátil são usadas para medir a dependência interventricular, outro sinal de tamponamento, enquanto alterações na respiração que excedem 30% e 40%, respectivamente, são consideradas altamente sugestivas de tamponamento⁵³.

4.3.1.3 Prognóstico

O prognóstico varia muito dependendo da etiologia e do grau de comprometimento hemodinâmico. Os derrames bacterianos, tuberculosos, relacionados ao câncer e às doenças do tecido conjuntivo têm pior prognóstico do que os derrames que complicam a pericardite idiopática. O tamponamento cardíaco é fatal e é necessário tratamento imediato⁵².

4.3.1.4 Gerenciamento

O tratamento do tamponamento cardíaco é a drenagem do conteúdo pericárdico sob orientação por imagem. A drenagem cirúrgica é desejável em pacientes com sangramento intrapericárdico e naqueles com hemopericárdio coagulado ou condições torácicas que tornam a drenagem da agulha difícil ou ineficaz ou onde se espera a recorrência de um grande derrame e tamponamento. Nesse caso, muitas vezes é utilizada uma janela pericárdica que cria comunicação com o espaço pleural. Ventilação mecânica com pressão positiva nas vias aéreas deve ser evitada em pacientes com tamponamento⁵⁴.

4.3.2 Pericardite constrictiva

4.3.2.1 Epidemiologia

A pericardite constrictiva pode se desenvolver sem derrame ou por meio da recuperação de um derrame prévio. Os homens têm um risco maior de desenvolver pericardite constrictiva do que as mulheres⁵⁵. A tuberculose é a principal causa de pericardite constrictiva nos países em desenvolvimento, enquanto no resto do mundo a etiologia idiopática ou viral continua sendo a etiologia mais comum, seguida por lesão pós-cardíaca, pós-radioterapia, doenças reumatológicas, malignidades e traumas^{56,57}.

O risco desta complicação é de 20% a 30% após uma pericardite tuberculosa e diminui quando ocorre coinfeção com o HIV⁵⁷. O risco também é menor na síndrome pós-lesão cardíaca em comparação com a pericardite bacteriana ou tuberculosa⁵⁸. Apesar dos achados semelhantes com as técnicas de imagem, diferenças podem ser encontradas nos centros cirúrgicos, quando se observa a anatomia macroscópica da pericardite constrictiva⁵⁹.

4.3.2.2 Diagnóstico

O diagnóstico geralmente é feito por ecodopplercardiografia em pacientes com história e achados físicos que sugerem alta suspeita clínica de pericardite constritiva. Os sintomas clínicos não são específicos e incluem fadiga, intolerância ao exercício, dispneia, anorexia e perda de peso. O exame físico pode mostrar sinais de insuficiência cardíaca direita. A pressão venosa jugular é elevada com ondas descendentes rápidas em x e y sem diminuição ou mesmo com aumento durante a inspiração (sinal de Kussmaul). Na ausculta, a presença de batida pericárdica foi relatada em até 47% dos pacientes. Pulsus paradoxus também foi relatado. Não há padrão eletrocardiográfico patognomônico⁶⁰.

4.3.2.3 Biomarcadores e imagem

Altos níveis de PCR e VHS oferecem uma resposta mais favorável ao tratamento anti-inflamatório. Os níveis de peptídeo natriurético tipo B pró-N-terminal tendem a ser mais baixos em comparação ao de pacientes com outras causas de insuficiência cardíaca. Não é incomum haver uma associação entre pericardite constritiva e uma doença miocárdica subjacente, apresentando níveis elevados de peptídeo natriurético tipo B⁶¹.

A radiografia de tórax mostra calcificação pericárdica em 25% a 30% dos casos, enquanto a ECG pode apresentar derrame concomitante em 30% a 40% dos pacientes. Além disso, podem ser observados um salto septal diastólico e o desvio septal respirofásico devido à dependência interventricular^{62,63}. As velocidades de entrada mitral normalmente mostram um padrão de enchimento pseudonormal ou restritivo. A variação respiratória nas velocidades de enchimento tem os mesmos limiares do tamponamento cardíaco. Devido à amarração do tecido, a velocidade e' mitral lateral pode ser menor que a velocidade e' medial, um achado denominado anulus reversus. Velocidades é do anel mitral mais altas em pacientes com sintomas e sinais de insuficiência cardíaca são sugestivas de pericardite constritiva. A pletora da veia cava inferior e uma velocidade de propagação normal ou aumentada do fluxo transmitral diastólico precoce no modo M colorido são sinais comuns. Porém, a onda de reversão diastólica da veia hepática expiratória é o sinal ecocardiográfico mais específico⁶⁴.

A deformação longitudinal global e as velocidades diastólicas iniciais do tecido são geralmente preservadas. A deformação circunferencial, a torção e o desenrolamento diastólico precoce, por sua vez, são reduzidos. Alguns estudos foram realizados com o objetivo de identificar elementos-chave para diferenciar constrição de restrição. Como resultado, foram encontradas deformações longitudinais regionalmente reduzidas na parede livre de ambos os ventrículos, especialmente nas direções circunferenciais em constrição^{65,66}.

A RMC tem um papel na avaliação de pacientes com suspeita de constrição quando a ecocardiografia é inconclusiva como em pacientes com radioterapia prévia. A presença de inflamação pericárdica ativa é o melhor preditor de reversibilidade da constrição com tratamento anti-inflamatório. A avaliação RTG, portanto, pode ser muito útil na identificação de pacientes que podem responder melhor à terapia⁶⁷.

A TC tem maior sensibilidade do que a radiografia de tórax para detectar calcificações pericárdicas e derrame pericárdico. Também pode identificar outros envolvimento estruturais em doenças sistêmicas, sendo muito útil no planejamento pré-operatório da pericardiectomia e na avaliação do pericárdio remanescente quando é feita ressecção incompleta. Outros achados são aumento da espessura pericárdica e calcificação. A não visualização da parede póstero-lateral do VE na TC dinâmica pode indicar fibrose ou atrofia miocárdica, que está associada a um resultado cirúrgico desfavorável. A tomografia por emissão de pósitrons/TC usando 18 F-fluorodesoxiglicose, por sua vez, pode indicar inflamação pericárdica, auxiliando a encontrar pacientes com inflamação ativa que podem se beneficiar do tratamento anti-inflamatório^{68,69}.

O cateterismo cardíaco está atualmente reservado para pacientes cujos métodos diagnósticos não invasivos são inconclusivos e a suspeita clínica permanece alta⁷⁰. Os elementos-chave para o diagnóstico de pericardite constrictiva na hemodinâmica invasiva são: elevação e equalização das pressões diastólicas cardíacas nos 2 ventrículos (diferença <5 mm Hg); ondas de enchimento diastólico rápidas proeminentes em ambos os ventrículos (≥ 5 mm Hg, referidas como sinal de raiz quadrada); débito cardíaco reduzido; e uma diminuição inspiratória exagerada da pressão arterial sistólica (>10 mm Hg). Esses elementos podem ser mascarados pela avaliação em repouso e pelo tratamento com diuréticos. Por isso, um desafio de expansão do volume intravenoso é razoável em pacientes com alta probabilidade pré-teste e hemodinâmica invasiva não diagnóstica^{70,71}.

4.3.2.4 Gerenciamento

Quando estão presentes sinais laboratoriais ou de imagem de inflamação ativa, é indicado um tratamento anti-inflamatório. A diurese cautelosa é recomendada para pacientes com evidência de sobrecarga de volume e sintomas de insuficiência cardíaca direita. A redução da frequência cardíaca com bloqueadores dos receptores β -adrenérgicos, ou possivelmente ivabradina, pode melhorar os sintomas em pacientes com taquicardia em repouso^{72,73}.

Em casos crônicos com sintomas persistentes, a pericardiectomia radical pode ser indicada, embora apresente uma mortalidade operatória significativa. Pacientes com sintomas leves obtêm pouco ou nenhum benefício com esse procedimento. Da mesma forma, a pericardite constrictiva de longa duração em pacientes com baixa fração de ejeção e insuficiência cardíaca

pode não produzir os resultados cirúrgicos esperados, sendo tratamento sintomático mais recomendado para esses casos⁷⁴.

O derrame pericárdico com ou sem constrição é o tipo de doença pericárdica mais comumente observado em pacientes com radioterapia prévia. Eles apresentam cardiomiopatia concomitante com sintomas intratáveis de insuficiência cardíaca congestiva. Nesse caso, o tratamento da insuficiência cardíaca é recomendado. A pericardiectomia não é indicada, pois pode não eliminar os sintomas e o prognóstico geral é desfavorável⁶⁰.

4.3.2.5 Prognóstico

Os preditores de baixa sobrevida global são irradiação torácica prévia, disfunção renal crônica, pressão sistólica arterial pulmonar mais elevada, função sistólica ventricular esquerda anormal, nível sérico mais baixo de sódio e idade avançada. Se não for tratado, o prognóstico da pericardite constrictiva sintomática é ruim⁶⁰.

4.3.3 Pericardite efusivo-constrictiva

A pericardite efusivo-constrictiva (PEC) é uma síndrome clínica caracterizada pela presença de pericardite visceral constrictiva e derrame pericárdico. Em alguns pacientes com pericárdio parietal e visceral rígido e cicatrizado, o tamponamento pode ocorrer com relativamente pouco acúmulo de líquido. A PEC é identificada quando a drenagem do líquido pericárdico não restaura as pressões intracardíacas normais. Esta apresentação parece ser mais comum após pericardite tuberculosa ou hemopericárdio, sendo necessário tratamento adicional após a remoção do líquido. A pericardite purulenta também pode causar PEC, comumente provocada por *Propionibacterium acnes*, estafilococos e estreptococos^{75,76}.

O diagnóstico é confirmado pela ECG, pois a remoção do derrame pericárdico não melhora a disfunção diastólica. A pericardiectomia visceral pode ser necessária, embora a cirurgia curativa aumente a morbimortalidade e deva ser reservada para pacientes que não respondem a tratamento com anti-inflamatórios⁷⁷.

4.4 MÉTODOS DE TRATAMENTO

O prognóstico das formas idiopáticas isoladas de pericardite é geralmente benigno, embora as síndromes pericárdicas recorrentes possam comprometer a qualidade de vida². O índice elevado de mortalidade e morbidade, por outro lado, caracteriza o subgrupo de síndromes pericárdicas causadas por tuberculose⁷⁸. As evidências para a terapia da doença pericárdica têm avançado. Ensaios clínicos randomizados (ECR), estudos observacionais e relatos de casos têm contribuído para a melhora dos resultados e redução de recorrências.

4.4.1 Pericardite aguda

O tratamento médico de primeira linha para a pericardite idiopática aguda é representado principalmente por anti-inflamatórios não esteroides (AINEs), um inibidor da bomba de prótons para proteção gástrica, e colchicina, juntamente com restrição de atividades físicas até a completa resolução dos sintomas e normalização da PCR e ECG e ecocardiografia⁷⁹. A restrição da atividade física não requer um tempo mínimo específico em não atletas, enquanto para atletas é necessária remissão e um intervalo mínimo de três meses desde o início dos sintomas⁴⁵.

Nesse caso, os AINEs mais utilizados são ibuprofeno (600 a 800 mg a cada 6 a 8 horas), indometacina (25 a 50 mg a cada 8 horas) ou aspirina (750 a 1000 mg a cada 8 horas). Embora associados a mais recorrências, os corticosteroides devem ser considerados com colchicina em situações específicas como falha ou contraindicações de AINEs, doença autoimune sistêmica concomitante com indicação para esses medicamentos, insuficiência renal, gravidez, terapêuticas interferentes concomitantes (especialmente anticoagulantes orais)⁷⁹.

A colchicina é um alcaloide que se liga aos dímeros de tubulina livres que se incorporam aos microtúbulos nascentes e interrompem a polimerização adicional dos microtúbulos. Sua principal ação anti-inflamatória consiste na inibição da ativação de neutrófilos, adesão às células endoteliais, extravasamento, quimiotaxia e liberação de enzimas lisossomais durante a fagocitose⁸⁰. Com base na sua eficácia anti-inflamatória na poliserosite, a terapia com colchicina para pericardite foi inicialmente descrita em pequenos relatórios observacionais⁸¹. Desde então, a eficácia da colchicina no alívio sintomático e na redução da taxa de pericardite recorrente foi comprovada, após um único episódio de pericardite aguda, no ensaio COPE⁸² e, após uma ou múltiplas recorrências, no CORE⁸³ e Ensaios CORP⁸⁴.

Outras evidências do papel benéfico da colchicina na pericardite aguda foram publicadas em dois ensaios randomizados, duplo-cegos e controlados por placebo. No ensaio ICAP⁴⁸, 240 pacientes com um primeiro episódio de pericardite foram aleatoriamente designados para receber colchicina ou placebo, além de ibuprofeno/aspirina. O primeiro grupo apresentou uma taxa significativamente reduzida de pericardite incessante ou recorrente. Além disso, a taxa de persistência dos sintomas em 72 horas, o número de recorrências e a taxa de hospitalização foram menores e a taxa de remissão maior no grupo colchicina. O estudo CORP-2⁸⁵, por sua vez, avaliou 240 pacientes com duas ou mais recorrências de pericardite. A colchicina foi tão eficaz na redução de múltiplas recorrências de pericardite quanto nas primeiras recorrências.

Uma meta-análise de 8 ECRs em doenças pericárdicas confirmou uma diminuição de 50% na taxa de recorrência de pericardite ou síndrome pós-pericardiotomia tratada com colchicina⁸⁶. Embora os dados baseados em evidências sejam limitados a adultos, dados de uma revisão baseada em 11

artigos publicados mostraram que a eficácia do uso de colchicina também foi sugerida em pacientes pediátricos, reivindicando possíveis ECRs nesta população⁸⁷.

Com base nestes estudos, a colchicina deve ser administrada durante 3 meses nas doses utilizadas no ensaio ICAP (0,5 mg duas vezes por dia em doentes com peso corporal >70 kg ou 0,5 mg por dia em doentes com peso corporal ≤70 kg sem dose de ataque)⁴⁸. Os efeitos colaterais mais comuns dos AINEs/colchicina são intolerância gastrointestinal. Foi notificada diarreia em 7 a 10% dos pacientes com pericardite, que pode ser controlada evitando uma dose de ataque e utilizando doses ajustadas ao peso. Os efeitos colaterais menos comuns da colchicina incluem elevação das transaminases, leucopenia, alopecia, mialgias^{48,86}.

4.4.2 Pericardite refratária ou recorrente

Em caso de sintomas persistentes ou recorrência de pericardite aguda, a base da terapia continua sendo os AINEs com colchicina, tentando mudar a prescrição caso o primeiro AINE não tenha mostrado eficácia. O tratamento deve durar semanas a meses para AINEs, dependendo do controle dos sintomas, e pelo menos 6 meses para colchicina. Como segunda escolha, os corticosteroides podem ser administrados em dosagem baixa a moderada – prednisona 0,2-0,5 mg/kg/dia – com redução lenta da dose durante 2 a 3 meses até a remissão dos sintomas, muitas vezes em associação com colchicina e AINEs, se for necessário para conseguir um melhor controle dos sintomas⁴.

Embora seja útil para controlar sintomas agudos, a terapia com corticosteroides pode ser associada a mais recorrências, especialmente se usada em doses elevadas, e a efeitos colaterais relacionados no tratamento de longo prazo. As diretrizes recomendam a prevenção da osteoporose, uma questão muitas vezes esquecida na prática clínica. A suplementação com cálcio e vitamina D deve ser administrada nos pacientes que recebem submetidos a tratamento com corticosteroides para restaurar o equilíbrio normal do cálcio⁸⁸.

Bifosfonatos também são recomendados para prevenir a perda óssea nos homens e nas mulheres na pós-menopausa quando o tratamento de longo prazo com glicocorticoides é iniciado com uma dose ≥5 mg/d de prednisona ou equivalente e quando o escore T de densidade mineral óssea na coluna lombar ou no quadril está abaixo do normal. Os inibidores da bomba de prótons, por sua vez, não são indicados rotineiramente quando os corticosteroides são usados sem AINEs^{88,40}.

Em um estudo retrospectivo, 507 pacientes com pericardite recorrente foram tratados inicialmente com colchicina e AINEs, seguidos de esteroides orais durante todo o período de tratamento. Quase metade da coorte recebeu terapia guiada por RMC e, dependendo da presença e gravidade da inflamação pericárdica na RMC, foram feitas alterações na dose

de esteroide. Não houve diferença significativa na incidência de pericardite constrictiva, janela pericárdica ou pericardiectomia entre os grupos. Porém, o grupo sem terapia guiada por RMC apresentou doses administradas mais altas de esteroides, mais recorrência e pericardiocentese em comparação com o grupo de pacientes tratados com terapia guiada por RMC⁴⁰.

A terapia anticoagulante, por sua vez, não demonstrou ser um fator de risco para complicações, como, por exemplo, tamponamento cardíaco, na pericardite. Porém, não é recomendado utilizar doses elevadas de AINE e anticoagulantes, sendo preferível considerar o uso de corticosteroides e colchicina. Apesar da terapia médica padrão ideal, cerca de 5 a 10% dos pacientes ainda podem apresentar sintomas após 6 semanas de tratamento ou recorrências adicionais que podem afetar seriamente a qualidade de vida ou exigir doses muito altas de corticosteroides no longo prazo para que os sintomas sejam controlados³.

Nesse subconjunto de pacientes refratários, assim como pacientes com doenças sistêmicas, também é recomendável realizar avaliações adicionais para doença inflamatória sistêmica ou autoimune subjacente ou infecção (HIV e tuberculose), com o objetivo de otimizar a terapia⁸⁹. As diretrizes ESC indicam que esses pacientes podem ser submetidos a tratamento com azatioprina, imunoglobulinas intravenosas (IVIG) em altas doses e anakinra, não apenas para controlar os sintomas, mas também para evitar os efeitos colaterais a longo prazo dos glicocorticoides³¹.

A azatioprina é considerada o agente poupador de glicocorticoides de escolha em casos refratários na dosagem comum de 2 a 3 mg/kg/d, sendo testada em uma coorte de 46 pacientes, em que 40 deles apresentavam pericardite recorrente idiopática. Nesse grupo, foi alcançada uma remissão estável e >50% dos pacientes conseguiram descontinuar os corticosteroides. Uma possível limitação é o início de ação lento, o que torna esta opção menos eficaz no tratamento de um ataque agudo de pericardite, mas mais eficaz como agente poupador de esteroides⁹⁰.

As IVIGs atuam em vários níveis moleculares, resultando na redução da produção de citocinas pró-inflamatórias, na regulação negativa de moléculas de adesão, na expressão e receptores de quimiocinas e na neutralização de autoanticorpos circulantes. Também podem favorecer a eliminação de um agente infeccioso, agindo assim em mecanismos imunomediados e infecciosos responsáveis pela pericardite recorrente. Isso as tornam teoricamente superiores a outros agentes imunossupressores que, embora contrastem os mecanismos imunomediados, podem prejudicar a eliminação de um agente infeccioso e, assim, predispor a falhas no tratamento e novas recorrências na pericardite devido a uma causa infecciosa⁹¹.

A administração de IVIG consiste em infusões lentas de 400 a 500 mg/kg/dia, durante 5 dias, repetíveis após 1 mês, se necessário. Moretti et al⁹² analisaram retrospectivamente 9 pacientes, com pericardite refratária e sem doença sistêmica, tratados com altas doses de IVIGs, registrando

resposta em 8 deles. Em 4 casos foi notificada uma resposta após o primeiro ciclo, 2 casos tiveram uma única recidiva menor tratada eficazmente com corticosteroides, 2 pacientes necessitaram de um segundo ciclo de IVIGs após uma recorrência de pericardite, com subsequente remissão completa. Um paciente não respondeu a 3 ciclos de terapia. A eficácia de IVIGs também foi relatada em estudo realizado em 2 crianças com pericardite refratária recorrente após cirurgia cardíaca⁹³.

Em estudo de revisão, Imazio et al⁹¹ avaliaram um total de 30 pacientes. Durante um acompanhamento de quase 2 anos, 22 pacientes não apresentaram recorrência, sendo que a maioria conseguiu descontinuar os corticosteroides. A taxa de pacientes em uso de esteroides reduziu de 63,3% iniciais para 16,6% no final da observação. Nenhum evento adverso significativo foi registrado.

Anakinra é uma forma recombinante do antagonista do receptor da interleucina-1 (IL-1) e atua contrastando os efeitos biológicos da IL-1, que é uma citocina pró-inflamatória. É administrado por injeção subcutânea diária de 1 a 2 mg/kg/dia, até 100 mg/dia como dose máxima, durante vários meses, embora a duração ideal seja desconhecida⁹⁴. Em relato de caso, Finetti et al⁹⁴ descreveram 15 casos – sendo 12 pacientes pediátricos e 3 adultos –, que alcançaram resposta completa e foram capazes de retirar todas as terapias, exceto anakinra, após um acompanhamento médio de 39 meses. Os resultados também mostraram que 14 pacientes iniciaram a redução gradual e 6 deles (43%) tiveram uma recaída, com resposta imediata após a reintrodução do anakinra.

Em uma série de casos, Lazaros et al⁹⁵ verificaram que 10 pacientes adultos responderam rapidamente ao anakinra, registrando alívio dos sintomas, normalização da PCR e redução / descontinuidade diminuir/descontinuar a corticosteroides após um tempo médio de 37,5 dias. Porém, foi relatada uma taxa de recidiva precoce de 70% após a descontinuação inicial do anakinra. Um em cada cinco casos foi tratado apenas com colchicina e AINEs, enquanto quatro casos precisaram reiniciar o tratamento com anakinra. Após um acompanhamento de 16 meses, Jain et al⁹⁶ relataram que os 13 pacientes avaliados em seu estudo apresentaram solução completa ou pelo menos parcial dos sintomas e 11 deles interromperam com sucesso a terapia concomitante após o uso de anakinra.

Em 2016, Brucato et al⁹⁷ publicaram os resultados do primeiro ensaio multicêntrico duplo-cego que avaliou o uso de anakinra na pericardite refratária recorrente. O ensaio AIRTRIP submeteram 21 pacientes com resistência à colchicina e dependência de corticosteroides a um tratamento com anakinra por 60 dias, seguido – em caso de resposta – por randomização continuar com anakinra ou mudança para placebo por 6 meses. Após a primeira fase, uma resposta completa ao anakinra, com normalização da proteína C reativa, e descontinuação bem sucedida dos corticosteroides foi registrada em todos os pacientes. No final do acompanhamento de 14 meses, foi observado um benefício significativo para o anakinra, uma vez que 9 em

11 pacientes aleatorizados para receber placebo versus 2 em 10 pacientes aleatorizados para anakinra tiveram uma recorrência de pericardite. O uso de anakinra foi associado a lesões eritematosas transitórias no local da injeção, leve aumento de infecções (4%), elevação de transaminases (4%) e raramente leucopenia, mialgias. Foi relatado um único caso de herpes zoster.

Embora a forma viral/idiopática seja a principal etiologia da pericardite nos países ocidentais, uma causa alternativa é a pericardite bacteriana, sendo mais comum nos países em desenvolvimento e causada pela tuberculose. Nesse caso, é indicado tratamento antibiótico específico imediato, juntamente com drenagem pericárdica de derrame pericárdico purulento, a fim de prevenir complicações como pericardite constrictiva e desfechos fatais. Apesar do tratamento adequado, a mortalidade aos 6 meses é de cerca de 26% e aproximadamente 40% entre pessoas com síndrome da imunodeficiência adquirida⁷⁸.

A tentativa de otimizar a terapia médica não conseguiu demonstrar melhora na sobrevida nos últimos anos. O estudo de Mayosi et al⁷⁸ randomizou 1.400 adultos com pericardite tuberculosa definida ou provável para prednisolona ou placebo por 6 semanas e para *M. indicus pranii* ou placebo, administrados em cinco injeções durante 3 meses. Dois terços dos participantes tinham infecção concomitante pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV). Nem as injeções de MIP nem a prednisolona tiveram um efeito significativo na mortalidade, no tamponamento cardíaco com necessidade de pericardiocentese ou na pericardite constrictiva. Além disso, foi observado um aumento de cânceres associados ao HIV em pacientes que receberam injeções de *M. indicus pranii*. A terapia cirúrgica é a última opção a ser considerada quando todas as terapias médicas falham. A pericardiectomia tem sido defendida nesses casos, sendo incluída nas diretrizes da ESC³¹.

4.4.2 Derrame pericárdico

4.4.2.1 Derrame pericárdico com pericardite

Quando o derrame pericárdico está associado à pericardite, o tratamento deve ser o recomendado para pericardite, utilizando aspirina ou AINEs e colchicina, sendo os corticosteróides considerados como segunda opção. O derrame pericárdico também gerar um envolvimento mais complexo pericárdico, causando febre, dor no peito, fricção e derrame pleural com evidência de inflamação sistêmica, após cirurgia cardíaca, sendo o trauma cirúrgico, conhecido como síndrome pós-pericardiotomia, um gatilho para inflamação subsequente e possíveis reações autorreativas².

Apesar da eficácia comprovada da colchicina na pericardite aguda e dos resultados promissores do ensaio COPPS⁹⁸ – em que a síndrome pós-pericardiotomia foi reduzida pela colchicina pós-operatória – dados contrastantes foram publicados. O estudo COPPS-2⁹⁹ teve como objetivo determinar os efeitos do uso perioperatório de colchicina oral. Embora a incidência de síndrome pós-pericardiotomia tenha sido reduzida no grupo

colchicina, nenhuma diferença foi encontrada no resultado de FA pós-operatória ou derrame pericárdico/pleural pós-operatório após um acompanhamento de 3 meses.

O estudo POPE-2¹⁰⁰ randomizou 197 pacientes com derrame pericárdico moderado a grave persistente cerca de 7 dias após cirurgia cardíaca para receber colchicina ou placebo. Os resultados preliminares não mostraram benefício significativo da colchicina na evolução do derrame após seguimento médio de 29 dias. Em ECR realizado em pacientes com derrame pericárdico leve a moderado após cirurgia cardíaca, os resultados mostraram que após 2 semanas de tratamento randomizado com colchicina (n=74) ou placebo (n=75) não houve diferença no tamanho do derrame pericárdico¹⁰¹.

4.4.2.2 Derrame pericárdico sem pericardite

Em cerca de 50 a 60% dos casos, o derrame pericárdico está associado a uma doença sistêmica conhecida ou próxima. O tratamento específico da doença subjacente é geralmente eficaz também para tratar o derrame pericárdico, como demonstrado em alguns relatos de casos. Foi observado que o derrame pericárdico responde a esteroides e imunoglobulinas intravenosas em uma síndrome semelhante a vazamento capilar sistêmico¹⁰². A doença de Erdheim-Chester – uma histiocitose de células não-Langerhans – também pode ter envolvimento cardíaco com derrame pericárdico. Nesse caso, o INF-alfa pode ser usado, embora com resposta variável e baixa tolerância¹⁰³. Como alternativa, o antagonista do TNF-alfa ou a terapia com alvo molecular específico mostraram resultados satisfatórios. Na ausência de inflamação, esses tratamentos geralmente não são eficazes e não existem terapias médicas comprovadas para reduzir um derrame não inflamatório isolado^{104,105}.

REFERÊNCIAS

1. Imazio M. Contemporary management of pericardial diseases. *Curr Opin Cardiol.* 2012;27:308-317.
2. Imazio M, Gaita F. Diagnosis and treatment of pericarditis. *Heart.* 2015;101:1159-1168.
3. Imazio M, Gribaudo E, et al. Recurrent pericarditis. *Prog Cardiovasc Dis.* 2017;59:360-368.
4. Vakamudi S, Ho N, Cremer PC. Pericardial effusions: causes, diagnosis, and management. *Prog Cardiovasc Dis.* 2017. 59(4):380-388.
5. Hoit BD. Anatomy and physiology of the pericardium. *Cardiol Clin.* 2017;35(4):481-490.

6. Spodick DH. Macrophysiology, microphysiology, and anatomy of the pericardium: a synopsis. *Am Heart J.* 1992;124(4):1046-1051.
7. Hayase J, Mori S, Shivkumar K, Bradfield JS. Anatomy of the pericardial space. *Card Electrophysiol Clin.* 2020;12(3):265-270.
8. Zipes DP, Libby P, Bonow RO, Mann DL, Tomaselli GF, Braunwald E. *Braunwald's heart disease: a textbook of cardiovascular medicine.* 2019.
9. Xu B, Kwon DH, Klein AL. Imaging of the pericardium: a multimodality cardiovascular imaging update. *Cardiol Clin.* 2017;35(4):491-503.
10. Cremer PC, Kumar A, Kontzias A, et al. Complicated pericarditis: understanding risk factors and pathophysiology to inform imaging and treatment. *J Am Coll Cardiol.* 2016;68(21):2311-2328.
11. Zurick AO, Bolen MA, Kwon DH, et al. Pericardial delayed hyperenhancement with CMR imaging in patients with constrictive pericarditis undergoing surgical pericardiectomy: a case series with histopathological correlation. *JACC Cardiovasc Imaging.* 2011;4(11):1180-1191.
12. Vogiatzidis K, Zarogiannis SG, Aidonidis I, et al. Physiology of pericardial fluid production and drainage. *Front Physiol.* 2015;6:62.
13. Imazio M, Adler Y. Management of pericardial effusion. *Eur Heart J.* 2013;34(16):1186-1197.
14. Spodick DH. Acute cardiac tamponade. *N Engl J Med.* 2003;349(7):684-690.
15. Miyazaki T, Pride HP, Zipes DP. Prostaglandins in the pericardial fluid modulate neural regulation of cardiac electrophysiological properties. *Circ Res.* 1990;66(1):163-175.
16. Pejkoivic B, Bogdanovic D. The great cardiac vein. *Surg Radiol Anat.* 1992;14(1):23-28.
17. Syed F, Lachman N, Christensen K, et al. The pericardial space: obtaining access and an approach to fluoroscopic anatomy. *Card Electrophysiol Clin.* 2010;2(1):9-23.
18. Imazio M, Gaita F. Acute and recurrent pericarditis. *Cardiol Clin.* 2017;35:505-513.

19. Imazio M, Demichelis B, Parrini I, et al. Day hospital treatment of acute pericarditis: a management program for outpatient therapy. *J Am Coll Cardiol.* 2004;43:1042-1046.
20. Kyto V, Sipila J, Rautava P. Clinical profile and influences on outcomes in patients hospitalized for acute pericarditis. *Circulation.* 2014;130:1601-1606.
21. Imazio M, Brucato A, Derosa FG, et al. Aetiological diagnosis in acute and recurrent pericarditis: when and how. *J Cardiovasc Med.* 2009;10:217-230.
22. Hammer Y, Bishara J, Eisen A, Iakobishvili Z, Kornowski R, Mager A. Seasonal patterns of acute and recurrent idiopathic pericarditis. *Clin Cardiol.* 2017;40:1152-1155.
23. Maisch B, Rupp H, Ristic A, Pankuweit S. Pericardioscopy and epi- and pericardial biopsy - a new window to the heart improving etiological diagnoses and permitting targeted intrapericardial therapy. *Heart Fail Rev.* 2013;18:317-328.
24. Gouriet F, Levy PY, Casalta JP, et al. Etiology of pericarditis in a prospective cohort of 1162 cases. *Am J Med.* 2015;128:784.
25. Imazio M, Hoit BD. Post-cardiac injury syndromes. An emerging cause of pericardial diseases. *Int J Cardiol.* 2013;168:648-652.
26. Llubani R, Bohm M, Imazio M, Fries P, Khreish F, Kindermann I. The first post-cardiac injury syndrome reported following transcatheter aortic valve implantation: a case report. *Eur Heart J Case Rep.* 2018;2:ty107.
27. Imazio M, Cecchi E, Demichelis B, et al. Indicators of poor prognosis of acute pericarditis. *Circulation.* 2007;115:2739-2744.
28. Altan M, Toki MI, Gettinger SN, et al. Immune checkpoint inhibitor-associated pericarditis. *J Thorac Oncol.* 2019;14:1102-1108.
29. Noubiap JJ, Agbor VN, Ndoadoumgue AL, et al. Epidemiology of pericardial diseases in Africa: a systematic scoping review. *Heart.* 2019;105:180-188.
30. Brucato A, Imazio M, Cremer PC, et al. Recurrent pericarditis: still idiopathic? The pros and cons of a well-honoured term. *Intern Emerg Med.* 2018;13:839-844.
31. Adler Y, Charron P, Imazio M, et al. 2015 ESC guidelines for the diagnosis and management of pericardial diseases: The Task Force for the Diagnosis

and Management of Pericardial Diseases of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2015;36:2921-2964.

32. Lange RA, Hillis LD. Clinical practice. Acute pericarditis. *N Engl J Med*. 2004;351:2195-2202.

33. Spodick DH. Electrocardiogram in acute pericarditis. Distributions of morphologic and axial changes by stages. *Am J Cardiol*. 1974;33:470-44.

34. Imazio M, Brucato A, Barbieri A, et al. Good prognosis for pericarditis with and without myocardial involvement: results from a multicenter, prospective cohort study. *Circulation*. 2013;128:42-49.

35. Imazio M, Brucato A, Maestroni S, et al. Prevalence of C-reactive protein elevation and time course of normalization in acute pericarditis: implications for the diagnosis, therapy, and prognosis of pericarditis. *Circulation*. 2011;123:1092-1097.

36. Chetrit M, Xu B, Verma BR, Klein AL. Multimodality Imaging for the Assessment of Pericardial Diseases. *Curr Cardiol Rep*. 2019;21:41.

37. Klein AL, Abbara S, Agler DA, et al. American Society of Echocardiography clinical recommendations for multimodality cardiovascular imaging of patients with pericardial disease: endorsed by the Society for Cardiovascular Magnetic Resonance and Society of Cardiovascular Computed Tomography. *J Am Soc Echocardiogr*. 2013;26:965-1012.

38. Leitman M, Bachner-Hinenzon N, Adam D, et al. Speckle tracking imaging in acute inflammatory pericardial diseases. *Echocardiography*. 2011;28:548-555.

39. Young PM, Glockner JF, Williamson EE, et al. MR imaging findings in 76 consecutive surgically proven cases of pericardial disease with CT and pathologic correlation. *Int J Cardiovasc Imaging*. 2012;28:1099-1109.

40. Alraies MC, AlJaroudi W, Yarmohammadi H, et al. Usefulness of cardiac magnetic resonance-guided management in patients with recurrent pericarditis. *Am J Cardiol*. 2015;115:542-547.

41. Imazio M, Pivetta E, Restrepo SP, et al. Usefulness of cardiac magnetic resonance for recurrent pericarditis. *Am J Cardiol*. 2019.

42. Al-Mallah MH, Almasoudi F, Ebid M, Ahmed AM, Jamiel A. Multimodality imaging of pericardial diseases. *Curr Treat Options Cardiovasc Med*. 2017;19:89.

43. Mager A, Berger D, Ofek H, Hammer Y, Iakobishvili Z, Kornowski R. Prodromal symptoms predict myocardial involvement in patients with acute idiopathic pericarditis. *Int J Cardiol.* 2018; 270:197-199.
44. Maron BJ, Udelson JE, Bonow RO, et al. Eligibility and disqualification recommendations for competitive athletes with cardiovascular abnormalities: task force 3: hypertrophic cardiomyopathy, arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy and other cardiomyopathies, and myocarditis: a scientific statement from the American Heart Association and American College of Cardiology. *J Am Coll Cardiol.* 2015;66:2362-2371.
45. Shah NP, Verma BR, Ala CK, et al. Exercise is good for the heart but not for the inflamed pericardium? *J Am Coll Cardiol Img.* 2019;12:1880-1881.
46. Imazio M, Spodick DH, Brucato A, Trincherio R, Adler Y. Controversial issues in the management of pericardial diseases. *Circulation.* 2010;121: 916-928.
47. Sagrista-Sauleda J, Barrabes JA, Permanyer-Miralda G, Soler-Soler J. Purulent pericarditis: review of a 20-year experience in a general hospital. *J Am Coll Cardiol.* 1993;22:1661-1665.
48. Imazio M, Brucato A, Cemin R, et al. A randomized trial of colchicine for acute pericarditis. *N Engl J Med.* 2013;369:1522-1528.
49. Khandaker MH, Schaff HV, Greason KL, et al. Pericardiectomy vs medical management in patients with relapsing pericarditis. *Mayo Clin Proc.* 2012;87:1062-1070.
50. Gillaspie EA, Stulak JM, Daly RC, et al. A 20-year experience with isolated pericardiectomy: Analysis of indications and outcomes. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2016;152:448-458.
51. Permanyer-Miralda G. Acute pericardial disease: approach to the aetiologic diagnosis. *Heart.* 2004;90:252-254.
52. Imazio M, Mayosi BM, Brucato A, et al. Triage and management of pericardial effusion. *J Cardiovasc Med.* 2010;11:928-935.
53. Merce J, Sagrista-Sauleda J, Permanyer-Miralda G, Evangelista A, Soler-Soler J. Correlation between clinical and Doppler echocardiographic findings in patients with moderate and large pericardial effusion: implications for the diagnosis of cardiac tamponade. *Am Heart J.* 1999;138:759-764.

54. Cooper JP, Oliver RM, Currie P, Walker JM, Swanton RH. How do the clinical findings in patients with pericardial effusions influence the success of aspiration? *Br Heart J*. 1995;73:351-354.
55. Bertog SC, Thambidorai SK, Parakh K, et al. Constrictive pericarditis: etiology and cause specific survival after pericardiectomy. *J Am Coll Cardiol*. 2004;43:1445-1452.
56. Szabo G, Schmack B, Bulut C, et al. Constrictive pericarditis: risks, aetiologies and outcomes after total pericardiectomy: 24 years of experience. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2013;44:1023-1028.
57. Thienemann F, Sliwa K, Rockstroh JK. HIV and the heart: the impact of antiretroviral therapy: a global perspective. *Eur Heart J*. 2013;34:3538-3546.
58. Im E, Shim CY, Hong GR, et al. The incidence and clinical outcome of constrictive physiology after coronary artery bypass graft surgery. *J Am Coll Cardiol*. 2013;61:2110-2112.
59. D'Elia E, Ferrazzi P, Imazio M, et al. Constrictive pericarditis: a common physiopathology for different macroscopic anatomies. *J Cardiovasc Med*. 2019.
60. Ling LH, Oh JK, Schaff HV, et al. Constrictive pericarditis in the modern era: evolving clinical spectrum and impact on outcome after pericardiectomy. *Circulation*. 1999;100:1380-1386.
61. Parakh N, Mehrotra S, Seth S, et al. NT pro B type natriuretic peptide levels in constrictive pericarditis and restrictive cardiomyopathy. *Indian Heart J*. 2015;67:40-44.
62. Ling LH, Oh JK, Breen JF, et al. Calcific constrictive pericarditis: is it still with us? *Ann Intern Med*. 2000;132:444-450.
63. Coylewright M, Welch TD, Nishimura RA. Mechanism of septal bounce in constrictive pericarditis: a simultaneous cardiac catheterization and echocardiographic study. *Heart*. 2013;99:1376.
64. Welch TD, Ling LH, Espinosa RE, et al. Echocardiographic diagnosis of constrictive pericarditis: Mayo Clinic criteria. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2014;7:526-534.
65. Kusunose K, Dahiya A, Popovic ZB, et al. Biventricular mechanics in constrictive pericarditis comparison with restrictive cardiomyopathy and impact of pericardiectomy. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2013;6:399-406.

66. Sengupta PP, Khandheria BK, Korinek J, et al. Apex-to-base dispersion in regional timing of left ventricular shortening and lengthening. *J Am Coll Cardiol*. 2006;47:163-172.
67. Cremer PC, Tariq MU, Karwa A, et al. Quantitative assessment of pericardial delayed hyperenhancement predicts clinical improvement in patients with constrictive pericarditis treated with anti-inflammatory therapy. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2015;8:e003125.
68. Rienmuller R, Doppman JL, Lissner J, Kemkes BM, Strauer BE. Constrictive pericardial disease: prognostic significance of a nonvisualized left ventricular wall. *Radiology*. 1985;156:753-755.
69. Chang SA, Choi JY, Kim EK, et al. [(18)F] fluorodeoxyglucose PET/CT predicts response to steroid therapy in constrictive pericarditis. *J Am Coll Cardiol*. 2017;69:750-752.
70. Troughton RW, Asher CR, Klein AL. Pericarditis. *Lancet*. 2004;363:717-727.
71. Hoit BD, Shaw D. The paradoxical pulse in tamponade: mechanisms and echocardiographic correlates. *Echocardiography*. 1994;11:477-487.
72. Pellicori P, Kaur K, Clark AL. Fluid management in patients with chronic heart failure. *Card Fail Rev*. 2015;1:90-95.
73. Roubille F, Tournoux F, Roubille C, et al. Management of pericarditis and myocarditis: could heart-rate-reducing drugs hold a promise? *Arch Cardiovasc Dis*. 2013;106:672-679.
74. Cho YH, Schaff HV, Dearani JA, et al. Completion pericardiectomy for recurrent constrictive pericarditis: importance of timing of recurrence on late clinical outcome of operation. *Ann Thorac Surg*. 2012;93:1236-1240.
75. Syed FF, Ntsekhe M, Mayosi BM, Oh JK. Effusive-constrictive pericarditis. *Heart Fail Rev*. 2013;18:277-287.
76. Mookadam F, Moustafa SE, Sun Y, et al. Infectious pericarditis: an experience spanning a decade. *Acta Cardiol*. 2009;64:297-302.
77. van der Bijl P, Herbst P, Doubell AF. Redefining effusive-constrictive pericarditis with echocardiography. *J Cardiovasc Ultrasound*. 2016;24:317-323.

78. Mayosi BM, Wiysonge CS, Ntsekhe M, et al. Mortality in patients treated for tuberculous pericarditis in sub-Saharan Africa. *S Afr Med J*. 2008;98:36-40.
79. Le Winter M. Acute pericarditis. *New Engl J Med*. 2014;371:2410-2416.
80. Slobodnick A, Shah B, Pillinger MH. Colchicine: old and new. *Am J Med*. 2015; 128(5):461-470.
81. Rodríguez de la Serna A, Guindo Soldevila J, Martí Claramunt V, et al. Colchicine for recurrent pericarditis. *Lancet*. 1987;2:1517.
82. Imazio M, Bobbio M, Cecchi E, et al. Colchicine in Addition to Conventional Therapy for Acute Pericarditis. *Circulation*. 2005;112:2012-2016.
83. Imazio M, Bobbio M, Cecchi E, et al. Colchicine as first-choice therapy for recurrent pericarditis. *Arch Intern Med*. 2005;165(17):1987-1991.
84. Imazio M, Brucato A, Cemin R. Colchicine for recurrent pericarditis (CORP): a randomized trial. *Ann Intern Med*. 2011;155(7):409-414.
85. Imazio M, Belli R, Brucato A, et al. Efficacy and safety of colchicine for treatment of multiple recurrences of pericarditis (CORP-2): a multicentre, double-blind, placebo-controlled, randomized trial. *Lancet*. 2014;383:2232-2237.
86. Verma S, Eikelboom JW, Nidorf SM, et al. Colchicine in cardiac disease: a systematic review and metaanalysis of randomized controlled trials. *BMC Cardiovasc Disord*. 2015;15:96.
87. Alabed S, Pérez-Gaxiola G, Burls A. Colchicine for children with pericarditis: systematic review of clinical studies. *Arch Dis Child*. 2016;101(10):953-956.
88. Imazio M, Brucato A, Cumetti D, et al. Corticosteroids for recurrent pericarditis: high versus low doses: a nonrandomized observation. *Circulation*. 2008;118:667-671.
89. Alraies MC, Baibars M, Klein AL. When does pericarditis merit a workup for autoimmune or inflammatory disease? *Cleve Clin J Med*. 2015;82(5):285-286.
90. Vianello F, Cinetto F, Cavarero M, et al. Azathioprine in isolated recurrent pericarditis: a single centre experience. *Int J Cardiol*. 2011;147:477-478.

91. Imazio M, Lazaros G, Picardi E, et al. Intravenous human immunoglobulins for refractory recurrent pericarditis: a systematic review of all published cases. *J Cardiovasc Med*. 2016;17:263–269.
92. Moretti M, Buiatti A, Merlo M, et al. Usefulness of high-dose intravenous human immunoglobulins treatment for refractory recurrent pericarditis. *Am J Cardiol*. 2013;112:1493-1498.
93. Rosa del Fresno M, Peralta J, Granados M, et al. Intravenous immunoglobulin therapy for refractory recurrent pericarditis. *Pediatrics*. 2014;134: 1441-1446.
94. Finetti M, Insalaco A, Cantarini L, et al. Long-term efficacy of interleukin-1 receptor antagonist (anakinra) in corticosteroid-dependent and colchicine-resistant recurrent pericarditis. *J Pediatr*. 2014;164:1425-1431.
95. Lazaros G1, Vasileiou P1, Koutsianas C, et al. Anakinra for the management of resistant idiopathic recurrent pericarditis. Initial experience in 10 adult cases. *Ann Rheum Dis*. 2014;73(12):2215-2217.
96. Jain S, Thongprayoon C, Espinosa RE, et al. Effectiveness and safety of anakinra for management of refractory pericarditis. *Am J Cardiol*. 2015;116:1277-1279.
97. Brucato A, Imazio M, Gattorno M, et al. Effect of anakinra on recurrent pericarditis among patients with colchicine resistance and corticosteroid dependence: The AIRTRIP randomized clinical trial. *JAMA*. 2016;316(18):1906-1912.
98. Imazio M1, Trincherò R, Brucato A, et al. Colchicine for the Prevention of the Post-pericardiotomy Syndrome (COPPS): a multicentre, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Eur Heart J*. 2010;31(22):2749-2754.
99. Imazio M, Brucato A, Ferrazzi P, et al. Colchicine for prevention of postpericardiotomy syndrome and postoperative atrial fibrillation: the COPPS-2 randomized clinical trial. *JAMA*. 2014;312(10):1016-1023.
100. Meurin P, Lelay-Kubas S, Pierre B, et al. Colchicine for post-operative pericardial effusion: preliminary results of the POPE-2 Study. *J Am Coll Cardiol*. 2015;66(10):1198-1199.
101. Izadi Amoli A, Bozorgi A, HajHosseini Talasaz A, et al. Efficacy of colchicine versus placebo for the treatment of pericardial effusion after open-heart surgery: A randomized, placebo-controlled trial. *Am Heart J*. 2015;170(6):1195-1201.

102. Prete M, Urso L, Fatone MC, et al. Antiphospholipids syndrome complicated by a systemic capillary leak-like syndrome treated with steroids and intravenous immunoglobulins: a case report. *medicine*. 2016;95(5):e2648.
103. Nicolazzi MA, Carnicelli A, Fuorlo M, et al. Cardiovascular involvement in Erdheim-Chester disease: a case report and review of the literature. *Medicine*. 2015;94(43):e1365.
104. Ferrero E, Belloni D, Corti A, et al. TNF- α in Erdheim-Chester disease pericardial effusion promotes endothelial leakage in vitro and is neutralized by infliximab. *Rheumatology*. 2014;53(1):198-200.
105. Houston BA, Miller PE, Rooper LM, et al. Clinical problem-solving. From dancing to debilitated. *N Engl J Med*. 2016;374(5):470-477.

CAPÍTULO 9

UMA REVISÃO DOS ASPECTOS MAIS CARACTERÍSTICOS DA DOENÇA ARTERIAL CORONARIANA E SEUS PRINCIPAIS FATORES DE RISCO

Alecsandro Carlos Fernandes de Oliveira;
Antonione Lamartini Silva;
Gabriel Mostaro Fonseca;
José Maria Dias de Azeredo Bastos;
Marco Antônio Ferreira dos Anjos;
Maycon Fonseca Ramos;
Paulo Roberto Ramos Alves;
Samira Uziel

RESUMO

A doença arterial coronariana (DAC) é um processo patológico caracterizado pelo acúmulo de placas ateroscleróticas nas artérias epicárdicas, sejam elas obstrutivas ou não obstrutivas. Este processo pode ser modificado por mudanças no estilo de vida, terapias farmacológicas e intervenções invasivas destinadas a alcançar a estabilização ou regressão da doença. A doença pode ter períodos longos e estáveis, mas também pode se tornar instável a qualquer momento, normalmente devido a um evento aterotrombótico agudo causado por ruptura ou erosão da placa. Trata-se de doença crônica, muitas vezes progressiva e, portanto, grave, mesmo em períodos clinicamente aparentemente silenciosos. A natureza dinâmica do processo de DAC resulta em diversas apresentações clínicas, com prevalência, incidência e mortalidade maior em pessoas idosas em comparação às jovens, entre outros fatores de risco.

PALAVRAS-CHAVE: Doença da artéria coronariana. Hereditariedade. Isquemia. Infarto do miocárdio. Doenças cardiovasculares.

1. DEFINIÇÃO

A doença arterial coronariana (DAC) é considerada a principal causa de morte em países desenvolvidos e em desenvolvimento, definida como uma doença aterosclerótica de natureza inflamatória e caracterizada por angina estável, angina instável, infarto do miocárdio (IM) ou morte súbita cardíaca¹. A partir de estudos de associação genômica ampla, foi possível constatar que diversas variantes genéticas estão fortemente associadas à DAC². Corona et al³, por exemplo, relataram em estudo sobre as diferenças

genéticas no risco de DAC entre populações em todo o mundo que sua ocorrência era decorrente de processos demográficos. Descobriu-se que fatores genéticos e ambientais interagem entre si para determinar o fenótipo clínico das doenças cardiovasculares (DVC)⁴.

Outra descoberta importante foi que o estilo de vida desempenha um papel importante no desenvolvimento das DCV. Cerca de 6 milhões de mortes devido à DAC ocorreram nas populações americanas somente em 2005, com quase 1 óbito a cada 30 pacientes em 2007, foi relatado que aproximadamente com DAC morre a cada ano⁵. Segundo o relatório da Organização Mundial da Saúde (OMS), de 2009, 17,3 milhões de mortes ocorreram em decorrência de DVC¹. Medidas preventivas e terapêuticas melhoraram substancialmente o prognóstico de pacientes que sofrem de DAC ou outras DVC nas últimas décadas. Porém, o risco permanece elevado e sua progressão só poderia ser interrompida em alguns pacientes por meio de tratamentos que envolvem o uso de aspirina, estatinas e betabloqueadores⁵.

Dados sobre o surgimento da DAC não são datados com precisão. Sabe-se, no século XVII, que a descrição clínica da angina foi feita por Heberden. Posteriormente, Friedrich Hoffmann, professor-chefe em cardiologia na Universidade de Halle, relatou a origem das doenças coronárias, afirmando sua relação com a passagem de sangue reduzida nas artérias coronárias⁶. Quase um século depois, os patologistas passaram a se concentrar nas artérias coronárias e nas oclusões trombóticas⁷. No final do século XIX, fisiologistas observaram que as oclusões de uma artéria coronária de um cão geravam ligeiras vibrações dos ventrículos e se tornavam rapidamente fatais. Em 1879, os patologistas finalmente concluíram que a trombose coronária era a causa do IM, enquanto a em 1919, a eletrocardiografia começou a ser utilizada no diagnóstico de DAC⁷.

2. ETIOLOGIA

A DAC é uma doença cardiovascular que ocorre devido à aterosclerose ou oclusões ateroscleróticas das artérias coronárias. Quando a função endotelial da parede arterial é interrompida, inicia-se a aterosclerose decorrente do acúmulo de gotículas de lipoproteínas na íntima dos vasos coronários⁸. Na corrente sanguínea, os lipídios insolúveis em água circulam ligados a lipoproteínas solúveis em água, mais conhecidas como apolipoproteínas. Em alta concentração, as lipoproteínas de baixa densidade (LDL) têm a capacidade de permear o endotélio rompido e sofrer oxidação. O LDL oxidado ou modificado atrai leucócitos para a íntima dos vasos coronários, que podem ser eliminados pelos macrófagos, levando à formação de células espumosas. Essas células de textura espumosa se replicam e formam lesões – denominadas estrias gordurosas. Esta é a forma mais antiga de lesões visualizadas na aterosclerose. A formação dessas lesões, por sua

vez, desencadeia sinais que atraem células musculares lisas (SMCs) para o local da faixa gordurosa⁹.

As SMCs dão início à proliferação e produção de matriz extracelular, principalmente colágeno e proteoglicanos. A placa aterosclerótica começa a se desenvolver e acumula grande volume de matriz extracelular produzida pelas SMCs, levando à progressão da lesão para placa fibrosa, que invade o lúmen do vaso coronário estimula a formação de pequenos vasos sanguíneos, capazes de posteriormente calcificar as placas⁹. A lesão final é uma lesão avançada e complexa, composta por uma capa fibrosa com um núcleo rico em lipídios, contendo material necrótico, que pode ser altamente trombogênico. Os proteoglicanos produzidos pelas SMCs podem se ligar às lipoproteínas e prolongar sua existência na íntima, tornando-as suscetíveis a modificações oxidativas e conjugação não enzimática com açúcares – um processo também chamado de glicação¹⁰.

As lipoproteínas modificadas – fosfolípidos oxidados e produtos finais de glicação avançada – podem propagar respostas inflamatórias. As metaloproteinases de matriz (MMPs) são secretadas pelas células endoteliais em resposta a sinais de oxidação, hemodinâmicos, inflamatórios e autoimunes. Juntamente com um equilíbrio de seus inibidores teciduais endógenos, essas MMPs modulam diversas funções das células vasculares, como ativação, migração, proliferação, morte celular, remodelação geométrica, formação de novos vasos, destruição da matriz extracelular das artérias e do miocárdio e cura¹¹. A morte celular ou apoptose ocorre nas lesões ateroscleróticas, levando eventualmente à deposição do fator tecidual na forma particulada¹².

Como resultado da formação da placa aterosclerótica na artéria coronária, ocorre obstrução do fluxo sanguíneo, resultando em um descompasso entre a demanda e a oferta de oxigênio do miocárdio. Esta obstrução manifesta os sintomas da DAC, como desconforto subesternal, peso, sensação de pressão, que pode irradiar para a mandíbula, ombro, costas ou braço. Esses sintomas geralmente duram vários minutos e são provocados por uma refeição pesada, estresse emocional, esforço ou resfriado. Em poucos minutos, esses sintomas podem ser aliviados com repouso ou nitroglicerina¹³.

3. BASE GENÉTICA

O agrupamento familiar da DAC foi relatado nas décadas de 1950 e 1960, sendo relatado que sua herdabilidade aumenta de acordo com a quantidade de parentes afetados e com início na idade jovem. Descobriu-se que os distúrbios mendelianos – alteração na sequência de DNA de um único gene – estão associados à DAC, que inclui hipercolesterolemia familiar. A hipercolesterolemia é um distúrbio de um único gene causado por mutações nos genes do receptor de LDL (LDLR), no domínio de ligação lipídica da apolipoproteína B100 (APOB) e no gene da pró-proteína convertase

subtilisina kexin tipo 9 (PCSK9)¹⁴. A compreensão da base molecular desses distúrbios levou à descoberta de vias de metabolismo do colesterol LDL associadas à patogênese da DAC. Variações nos genes podem ser úteis na determinação da suscetibilidade à doença na população em geral¹⁵.

A análise da associação genômica da DAC sugeriu associação do cromossomo 9p21.3 à DAC. Foi relatado que 396 polimorfismos de nucleotídeo único (SNPs) estavam relacionados à doença, com 30 SNPs agrupados em nove regiões cromossômicas¹⁶. Além disso, observou-se que o locus 9p21.3 contém sequências codificantes de duas quinases dependentes de ciclina – CDKN2A e CDKN2B – que foram associadas à regulação do ciclo celular e podem ter um papel na transformação do fator de crescimento β (TGF- β) e na inibição do crescimento induzida, envolvida na patogênese da DAC¹⁷. A via pRb é inibida por p16INK4a e p15INK4b, que são codificadas por CDKN2A e CDKN2B, respectivamente, enquanto p14ARF codificado por CDKN2A inibe ambas as vias p53 e pRb, regulando assim a divisão celular. P16INK4a e p15INK4b se ligam especificamente aos inibidores de CDK 6 e 4, causando parada do ciclo celular na fase G1. Sabe-se que a eliminação de CDKN2A ou CDKN2B em camundongos causa tumores em alguns meses¹⁸.

O gene metiltoadenosina fosforilase (MTAP) também é encontrado no locus 9p21.3, que é observado em muitos tumores humanos diferentes. Os tecidos afetados pela aterosclerose contêm um RNA antisense não codificante de função desconhecida, denominado RNA não codificante antisense no locus INK4 (ANRIL), também conhecido como CDKN2B-AS, que desempenha um papel importante na regulação da expressão gênica¹⁹. Vários estudos encontraram variantes associadas à DAC, que ampliam seu risco com a alteração da expressão de ANRIL, CDKN2A, CDKN2B, por meio de múltiplos elementos reguladores cis. Intensificadores de expressão gênica e SNPs de risco de DAC foram observados na região de risco, com muitos deles causando interrupção do sítio de ligação para os fatores de transcrição²⁰.

O efeito final de muitos desses reguladores ativados da via de progressão do ciclo celular no avanço da DAC ainda é desconhecido. A DAC é uma doença complexa causada por fatores genéticos e ambientais e pelas interações entre esses fatores, sendo o histórico familiar um fator de risco significativo para seu desenvolvimento. Estudos de associação caso-controle foram realizados para identificar os genes suscetíveis responsáveis pela DAC, que foram, posteriormente, classificados em três categorias: genes causadores de doenças, genes de suscetibilidade e genes ligados a doenças.

Os genes causadores de doenças são os genes diretamente responsáveis pelo desenvolvimento da DAC e possuem altos valores preditivos. Genes causadores de doenças foram identificados para a doença de Tânger e para a hipercolesterolemia familiar, que representam fatores de risco para o início prematuro da DAC. A hipercolesterolemia familiar é causada por mutações no gene LDLR, gene ApoB100, PCSK9, gene do

colesterol 7- α -hidroxilase (CYP7A1) e gene ARH²¹. Os genes mutados na doença de Tânger foram identificados como o gene ABCA1, capaz de codificar a família de transportadores de cassetes de ligação ao ATP, envolvida no efluxo de lipídios das células periféricas para Apo A1, formando partículas nascentes de lipoproteína de alta densidade (HDL)²².

Em estudos de controle, SNPs ou variantes genéticas de muitos genes candidatos foram identificados e associados ao aumento ou diminuição do risco de DAC. Alguns dos genes de suscetibilidade identificados pela clonagem posicional e GWAS são USF1 e linfotóxina α . USF1 é um gene que codifica um fator de transcrição que regula os genes envolvidos no metabolismo da glicose e dos lipídios. Mutações no USF1 causam hiperlipidemia familiar combinada (FCHL), que representa um fator de risco para o início prematuro de DAC e infarto do miocárdio (IM). O linfotóxina α é outro gene de suscetibilidade, que medeia as respostas imunes e a inflamação, possivelmente relacionado ao IM. Genes ligados a doenças são aqueles cuja expressão está ligada a DAC e IM e foram identificados por abordagens genômicas e proteômicas. Esses genes servem como biomarcadores para a doença²¹.

A expressão de 49 genes foi associada à DAC por análise de microarranjos e inclui molécula de adesão intercelular-2, PIM2, ECGF1, fusina, ativador de células B (BL34, GOS8), proteína ativadora de Rho GTPase-4 e receptor de ácido retinóico²³. O estudo proteômico da DAC incluiu a separação de proteínas de artérias coronárias com e sem DAC por eletroforese em gel bidimensional, onde manchas proteicas com diferentes níveis de expressão, obtidas de dois tecidos, foram excisadas e analisadas por espectrometria de massa. Os resultados relataram uma associação entre armazenamento excessivo de ferro e um alto risco de DAC, onde a expressão da cadeia leve da ferritina foi significativamente elevada nas artérias comprometidas em cerca de duas vezes, ligando assim o gene da cadeia leve da ferritina à DAC²⁴.

Estudos realizados no Reino Unido, nos Estados Unidos e na Europa também relataram o envolvimento de 45 genes na patogênese da DAC. Alguns desses genes são SORT1, MIA3, WDR12, PCSK9, CDKN2A, CDKN2B, MRAS, ANRIL, PHACTR11, PTPN11, ATXN2, CXCL12, SL5A3, SH2BS, LDLR, KCNE2 e MRPS²⁵. Nos países sul-asiáticos, outros genes foram identificados, incluindo LIPA no cromossomo 10q23; PDGFD no cromossomo 11q22; ADAMTS7-MORF4L1 no cromossomo 15q25; um locus rico em genes no cromossomo 7q22; e KIAA1462 no cromossomo 10p11²⁵. Análise de ligação e estudos de descoberta de genes foram realizados para compreender o fenômeno de agrupamento familiar de DAC com diferentes linhagens, compostos de vários membros de inúmeras gerações²⁶.

Com base nesses estudos e análises, foi possível identificar que três genes causais potenciais estão associados à DAC e IM. O MEF2A atua como um fator de transcrição que pertence à família do fator intensificador de monócitos. Durante a embriogênese, esse fator é expresso nos vasos

sanguíneos e atua como marcador precoce da vasculogênese²⁶. Este fator mostra interações com uma série de moléculas conhecidas por seu envolvimento na patogênese de doenças cardiovasculares. Em indivíduos com início prematuro de DAC, a mutação missense neste gene levou à perda de função do MEF2A²⁷.

O CYP27A1, por sua vez, é um gene que codifica a citocromo (CY) P450 oxidase, identificado como um gene causal de DAC. Foi relatado que sua mutação está associada ao fenótipo da DAC. Porém, as variantes causadoras da doença raramente aparecem nas populações. Codificador da proteína glicosiltransferase transmembrana de Golgi tipo II – que catalisa a transferência de ácido siálico para proteínas da superfície celular para modular as interações célula-célula –, o gene ST6GALNAC5 é o mais novo integrante dos genes causais responsáveis pela DAC, sendo também envolvido na aterosclerose²⁶.

4. PREVALÊNCIA

A atualização de estatísticas de doenças cardíacas e derrames da American Heart Association (AHA) relata que 15,5 milhões de adultos – 6,2% da população adulta – nos Estados Unidos têm DAC, incluindo 7,6 milhões (2,8%) com IM e 8,2 milhões (3,3%) com angina. As estimativas de prevalência do National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) para IM e angina aumentam com a idade tanto para mulheres como para homens. Os dados do NHANES que se baseiam em IM e angina autorreferidos em entrevistas de saúde provavelmente subestimam a prevalência real de DAC avançada. A DAC oclusiva avançada geralmente existe com poucos sintomas ou manifestações clínicas evidentes²⁸.

Nos Estados Unidos, as doenças cardíacas lideram a lista de despesas diretas com saúde, correspondendo a quase 100 mil milhões de dólares/ano. Cerca de 60% dos custos são atribuíveis aos hospitais, 16% aos medicamentos, 11% aos cuidados médicos, 7% aos lares de idosos, 5% aos cuidados de saúde em domicílio e a pequena percentagem restante a outros custos. Estima-se que a perda de produtividade decorrente das doenças cardíacas custe à sociedade outros 100 mil milhões de dólares. As 7 milhões de altas hospitalares contabilizadas anualmente no país incluem procedimentos cardiovasculares, superados somente pelos procedimentos obstétricos. Cerca de 7,5 milhões de procedimentos cardiovasculares em pacientes internados são realizados todos os anos. Alguns procedimentos cardiovasculares hospitalares são particularmente relevantes, sendo eles: cateterismo cardíaco (1.029.000/ano), intervenção coronária percutânea (500.000/ano), revascularização cardíaca cirúrgica (397.000/ano) e implantação de marcapasso (370.000/ano)²⁸.

Um relatório do Global Burden of Disease (GBD) Study Group estimou que 17,3 milhões de mortes em todo o mundo em 2013 estavam relacionadas à DCV, um aumento de 41% desde 1990. Embora os números

absolutos de mortes por DCVA tenham aumentado significativamente desde 1990, a taxa de mortalidade padronizada por idade diminuiu 22% no mesmo período, principalmente devido à mudança na demografia etária e nas causas de morte em todo o mundo²⁹.

Em um relatório de 2009 que utilizou dados do NHANES, a prevalência de IM foi comparada por sexo em indivíduos de meia-idade (35 a 54 anos) durante os períodos de 1988-1994 e 1999-2004. Embora a prevalência de IM tenha sido significativamente maior nos homens do que nas mulheres em ambos os períodos (2,5% vs. 0,7% em 1988-1994 e 2,2% vs. 1,0% em 1999-2004), os resultados sugeriram tendências no sentido de uma diminuição da prevalência nos homens e de um aumento nas mulheres. Os dados da autópsia documentaram uma prevalência reduzida de DAC anatômica ao longo do tempo, tanto na população em geral quanto nos militares³⁰.

A análise de 3.832 autópsias realizadas em militares dos Estados Unidos – compostas por uma população de 98% do sexo masculino e idade média de 26 anos – que morreram em combate ou ferimentos não intencionais, entre outubro de 2001 e agosto de 2011, revelou uma prevalência de DAC de 8,5%. Isto representa um declínio acentuado na a prevalência de DAC documentada em autópsia, em comparação com as taxas observadas durante a Guerra da Coreia na década de 1950 (77%) e a Guerra do Vietnã na década de 1960 (45%)³¹.

5. INCIDÊNCIA

Historicamente, a incidência de DCV inclui eventos mórbidos (angina de peito, IM) e desfechos de morte (morte por doença cardiovascular). A identificação de eventos mórbidos pode ser um desafio, pois a atribuição de um evento requer a revisão dos registos hospitalares e a padronização do processo de adjudicação. Esta abordagem foi utilizada em estudos de coorte, registos e, ocasionalmente, em outros grupos, como adultos acompanhados por um programa de seguros. Além disso, os critérios para eventos mórbidos estão em constante evolução. Por exemplo, na década de 1950, o diagnóstico de IM se baseava em grande parte em informações eletrocardiográficas (ECG). Com o tempo, o diagnóstico passou a ser feito a partir de alterações em exames de sangue, como a troponina, uma vez que se tornaram cada vez mais precisos, confiáveis e capazes de identificar IM menores do que no passado³².

Da mesma forma, o diagnóstico de angina evoluiu para se apoiar em uma combinação de histórico e avaliação de isquemia com várias modalidades diagnósticas, como exercícios e testes farmacológicos, juntamente com ECG e exames de imagem – técnicas que levaram a uma maior precisão. As seguintes observações sobre a incidência de DAC ao longo da vida foram observadas³³:

- Em americanos com mais de 55 anos de idade, aqueles com um perfil ideal de fatores de risco (nível de colesterol total < 180 mg/dL, pressão arterial (PA) < 120/80 mm Hg, não fumantes, sem diabetes) apresentaram riscos substancialmente mais baixos de morte por DCV;
- Aqueles com um perfil de fatores de risco ideal também apresentaram menores riscos ao longo da vida de doença coronariana fatal ou IM não fatal (3,6% vs. 37,5% entre os homens, <1% vs. 18,3% entre as mulheres, respectivamente) e acidente vascular cerebral fatal ou não fatal (2,3% vs. 8,3% entre os homens; 5,3% vs. 10,7% entre as mulheres, respectivamente).

Em estudo, Berry et al³⁴ observaram que a carga de fatores de risco de um indivíduo se traduzia em diferenças marcantes no risco de DVC ao longo da vida, sendo essas diferenças consistentes entre raças e coortes de nascimento. Para eventos coronarianos totais, a incidência aumenta acentuadamente com a idade, com as mulheres ficando atrás dos homens em 10 anos. Apesar da ausência de sintomas, a extensão da DAC não obstrutiva está associada a um pior prognóstico em comparação com adultos sem DAC. No estudo de coorte retrospectivo de veteranos americanos sem DAC prévia – submetidos a angiografia coronária e acompanhados durante 1 ano – Chow et al³⁵ identificaram que o risco de IM durante o ano seguinte aumentou significativa e progressivamente em proporção à extensão da DAC não obstrutiva e obstrutiva.

Homens negros, por sua vez, têm a maior incidência de DAC, seguidos pelos homens brancos, pelas mulheres negras e pelas mulheres brancas. Em geral, as mulheres ficam 20 anos atrás dos homens em termos de incidência, mas essa proporção entre os sexos diminui com o avanço da idade. A incidência nas idades de 65 a 94 anos versus 35 a 64 anos mais que duplica nos homens e triplica nas mulheres. Em mulheres na pré-menopausa, as manifestações graves de doença coronária, como IM, são relativamente raras. Disparidades acentuadas na saúde e no tratamento da DCV persistem entre os sexos, e mais mulheres morrem de DCV do que homens²⁸.

Apesar do declínio global nas taxas de mortalidade por DCV, os números de mortalidade para mulheres com menos de 55 anos não mudaram significativamente. Os fatores de risco de DCV são mais prevalentes entre as mulheres, assim como a mortalidade por IM agudo³⁶. Não foi esclarecido se essas disparidades persistem devido a fatores fisiopatológicos que afetam o risco de DCV exclusivamente em mulheres, ou se estão relacionadas a diferenças na forma como os algoritmos de detecção e tratamento são administrados em mulheres versus homens. A incidência de DAC, especialmente a mortalidade por DAC, diminuiu desde a década de 1970 nos países desenvolvidos³⁷.

Ainda é difícil obter informações consistentes sobre tendências para DAC total que inclua angina, IM e morte coronária. Somente estudos de

coorte de longo prazo possuem esses dados, e as investigações se concentram em grande parte nos Estados Unidos. Uma análise dos participantes do estudo REasons for Geographic And Racial Differences in Stroke (REGARDS) e inscritos na Kaiser Permanente Southern California (KPSC) com medições lipídicas basais em 2003 a 2007 comparou a experiência com a dos participantes do estudo ARIC com medições basais em 1987 a 1989. Os autores constataram que as taxas de doença coronariana diminuíram nos últimos anos e a associação entre lipídios e doença coronariana em estudos contemporâneos pode ser atenuada pelo uso preferencial de estatinas por indivíduos de alto risco³⁸.

Apesar do declínio da incidência de mortalidade por doença coronariana nos Estados Unidos, as reduções na incidência de IM não foram tão significativas. O uso de dosagens mais sensíveis de troponina – que começou por volta de 2000 e levou ao diagnóstico de IM quando menos miocárdio está infartado – poderia potencialmente mascarar uma redução na incidência de IM ao longo do tempo. Houve, no entanto, um aumento relativo de IM sem supradesnivelamento do segmento ST (IAMSSST) em relação ao IM com supradesnivelamento do segmento ST (IAMCSST)³⁹.

O National Registry of Myocardial Infarction, por exemplo, revisou mais de 2,5 milhões de IM entre 1990 e 2006, descobrindo que a proporção de IM devido a IAMSSST aumentou de 19% em 1994 para 59% em 2006. Esta mudança na proporção foi associada a uma diminuição absoluta na incidência de IAMSSST e a um aumento (usando IM definido por CK -MB ou critérios de troponina) ou nenhuma alteração (usando IM definido apenas pelos critérios CK-MB) na taxa de IAMSSST⁴⁰.

6. MORTALIDADE

A mortalidade por doença cardíaca diminuiu desde a década de 1970 nos Estados Unidos e em regiões onde as economias e os sistemas de saúde são relativamente avançados. A doença cardíaca isquêmica continua a ser a principal causa de morte mundial em adultos²⁹. Dados de um estudo realizado com dados da Organização Mundial de Saúde (OMS) de 49 países da Europa e do norte da Ásia, mais de 4 milhões de mortes anuais foram atribuíveis à DCV⁴¹. Estimativas mundiais para a mortalidade por doenças cardíacas, por sua vez, mostraram que os países ao leste da Europa têm as taxas de mortalidade mais elevadas por DCV (>200 por 100.000/ano), seguidos por um grupo intermédio que inclui a maioria dos países com economias modernas (100-200 por 100.000/ano), enquanto os níveis mais baixos (0–100 por 100.000/ano) são observados em países europeus e em alguns países não europeus com sistemas de saúde avançados⁴².

A análise detalhada dos dados específicos de cada país europeu mostrou que as taxas de mortalidade por doença coronariana diminuíram mais de 50% durante o intervalo de 1980 a 2009, e o declínio foi observado em praticamente todos os países europeus, para ambos os sexos. Os autores

do relatório concluíram que as tendências descendentes não pareciam apresentar um patamar. Em vez disso, a mortalidade por doença coronariana se manteve estável ou continuou a diminuir em toda a Europa⁴². Foram realizadas análises complementares nos Estados Unidos, sendo demonstrado que a mortalidade por doença coronariana atingiu o pico na década de 1970 e diminuiu desde então. As estatísticas de doenças cardíacas e AVC da AHA mostram que a taxa geral de mortalidade por DCV foi de 230 por 100.000/ano e a taxa de mortalidade por doença coronariana é de aproximadamente 100 por 100.000/ano²⁸.

A taxa de mortalidade é maior em homens do que em mulheres (3 vezes maior na faixa etária de 25 a 34 anos, caindo para 1,6 vez na faixa etária de 75 a 84 anos) e em negros do que em brancos, uma diferença que deixa de existir a partir dos 75 anos. Entre a população hispânica, a mortalidade coronariana não é tão alta quanto entre negros e brancos. As tendências nas taxas de mortalidade por DCV e DAC em homens e mulheres e em negros e brancos caíram na maioria dos países desenvolvidos em 24% a 50% desde 1975, embora o declínio tenha desacelerado desde 1990. De 1996 a 2006, a taxa de mortalidade por DCV diminuiu quase 29%⁴³.

Essa tendência tem sido associada a reduções tanto na DAC total quanto nas suas taxas de letalidade. As causas da redução na mortalidade por DAC foram avaliadas em adultos com idades entre 25 e 84 anos nos Estados Unidos, entre 1980 e 2000. Cerca de metade desse declínio foi decorrente de melhorias na terapia, incluindo medidas preventivas secundárias após IM ou revascularização, tratamentos iniciais para síndromes coronarianas agudas, terapia para insuficiência cardíaca e revascularização para angina crônica. A outra metade está relacionada a alterações nos fatores de risco, como reduções no colesterol total (24%), pressão arterial sistólica (20%), prevalência de tabagismo (12%) e inatividade física (5%). Estas alterações foram parcialmente compensadas pelo aumento do índice de massa corporal (IMC) e pela prevalência da diabetes, que em conjunto representaram um aumento de 18% no número de mortes^{37,44}.

As tendências internacionais na mortalidade por DAC são semelhantes em muitas regiões. A melhoria nos resultados tem sido comum nos países desenvolvidos. Os resultados têm sido variáveis na Europa Oriental e alguns países revelaram um aumento na mortalidade por DAC no início da década de 1990, seguido de um declínio subsequente. No Japão, a mortalidade por DAC tem sido historicamente muito menor do que nos Estados Unidos e na Europa. Prevê-se que a mortalidade por DAC tende a aumentar nos países em desenvolvimento – incluindo China, Índia, África Subsariana, América Latina e Oriente Médio. Esse aumento é considerado uma consequência das mudanças sociais e econômicas nesses países, que contribuíram com a adoção de dietas ocidentalizadas, a inatividade física e ao aumento do consumo de cigarros²⁹.

7. DAC, ISQUEMIA MIOCÁRDICA SILENCIOSA E INFARTO

Embora muitos IM pareçam ocorrer sem aviso prévio, existem indícios de DAC silenciosa avançada detectável na evolução desses eventos aparentemente súbitos. Esses indivíduos podem ter doença isquêmica assintomática. A indicação mais específica no ECG de isquemia miocárdica silenciosa é o desenvolvimento de um IM de onda Q na ausência de sintomas típicos. O diabetes mellitus é um fator de risco estabelecido para IM não reconhecido. Pesquisadores do Multiethnic Study of Atherosclerosis (MESA) descreveram uma maior prevalência de IM não reconhecido em participantes com glicemia de jejum alterada, enquanto os resultados do Rotterdam Study demonstraram que o prognóstico de longo prazo para mortalidade cardiovascular e mortalidade não cardiovascular em homens e mulheres com IM não reconhecido é pior do que naqueles sem IM^{45,46}. Embora a incidência de IM não reconhecidos e reconhecidos aumente com a gravidade da hipertensão, a fração não detectada é substancialmente maior em hipertensos do que em normotensos. Essa predisposição à hipertensão persistiu mesmo quando pacientes com diabetes, terapia anti-hipertensiva e hipertrofia ventricular esquerda foram excluídos^{47,48}.

8. DAC E MORTE SÚBITA CARDÍACA (MSC)

A sobrevivência após parada cardíaca está altamente relacionada ao tipo de tratamento recebido. O Resuscitation Outcomes Consortium tem relatado o sucesso da terapia de emergência desde 2006. Cerca de 45% de sobrevivência foi demonstrada para ressuscitação cardiopulmonar por espectador e, em ordem decrescente, taxas de sobrevivência mais baixas foram observadas para as seguintes categorias: primeiro ritmo chocável, serviços médicos de emergência em no local e uso leigo de desfibrilador externo automático²⁸. Existe uma relação bem estabelecida entre MSC e DAC. Estudos clínicos e de autópsia e dados de certidões de óbito descobriram que 62% a 85% dos pacientes que tiveram MSC extra-hospitalar apresentaram evidência de DAC prévia, enquanto 10% demonstraram outras anormalidades cardíacas estruturais e 5% não apresentam anormalidades cardíacas estruturais⁴⁹.

A MSC é o evento coronariano clínico inicial em 15% dos pacientes com DAC. A maioria das MC são cardíacas. Arritmias e cardiopatia isquêmica são os antecedentes mais comuns. A disfunção sistólica ventricular esquerda grave é um fator de risco chave para MC em pacientes com cardiomiopatia isquêmica ou não isquêmica⁵⁰. Dados do Oregon Sudden Unexpected Death Study (Ore-SUDS) mostraram que as mulheres tinham uma probabilidade significativamente menor do que os homens de ter disfunção ventricular esquerda grave ou diagnóstico de DAC⁵¹. O esforço pode precipitar MSC durante o período de aumento ou após a interrupção da atividade física. Como exemplo, um estudo finlandês encontrou aumento do risco de MSC em

esportes como esqui e ciclismo. Os autores observaram que a incidência de MSC durante ou imediatamente após o exercício era maior em indivíduos do sexo masculino, doença cardíaca isquêmica, hipertrofia cardíaca e cicatrizes miocárdicas⁴⁹.

9. PRINCIPAIS FATORES DE RISCO

Muitos fatores de risco foram propostos para DAC. A idade avançada é um determinante especialmente importante, e os homens apresentam maior risco do que as mulheres durante a maior parte da vida adulta. No estudo mundial INTERHEART com pacientes de 52 países, os autores identificaram nove fatores potencialmente modificáveis que representaram mais de 90% do risco atribuível à população de um primeiro IM: tabagismo, dislipidemia, hipertensão, diabetes, obesidade abdominal, fatores psicossociais, consumo de frutas e vegetais, consumo regular de álcool e atividade física regular⁵², descritos a seguir:

9.1 IDADE

A DAC aterosclerótica é incomum antes dos 40 anos em homens e antes da menopausa em mulheres. O risco absoluto de desenvolver DAC clínica em mulheres aumenta muito após a menopausa e, entre os 70 e os 80 anos, sua incidência é semelhante em ambos os sexos⁵².

9.2 SEXO

As mulheres tendem a apresentar mais comumente angina como a primeira evidência de DAC, e os primeiros eventos em homens são mais comumente representados pelo IM⁵².

9.3 TABAGISMO

O tabagismo atual normalmente duplica o risco de eventos relacionados à DAC. Os riscos relativos podem ser muito maiores para fumantes ativos. Pesquisas anteriores mostraram que cigarros com e sem filtro têm efeitos adversos semelhantes no risco de DAC⁵³. Pessoas com DAC que deixam de fumar apresentam uma melhor sobrevida no longo prazo, sendo o benefício da cessação do tabagismo evidente alguns anos após⁵⁴. A prevalência do tabagismo nos Estados Unidos diminuiu nos últimos 50 anos, atingindo a faixa de 15% a 25% entre os homens e de 5% a 25% entre as mulheres²⁸.

9.4 DISLIPIDEMIA

Níveis mais elevados de colesterol total, LDL-C ou não-HDL-C estão associados a maior risco de eventos de DAC. Nas últimas décadas, o foco passou a ser mais concentrado no LDL-C, no-HDL-C, nos níveis de apolipoproteína B e no número de partículas de LDL, considerados importantes determinantes do risco de DCV^{55,56}. Níveis mais elevados de HDL-C parecem ser cardioprotetores, e fatores de estilo de vida como índice de massa corporal (IMC) mais baixo, maior consumo de álcool, níveis mais elevados de estrogênio, evitar fumar e maior atividade física são parcialmente responsáveis pelos efeitos favoráveis do HDL-C.

Níveis elevados de triglicerídeos, por sua vez, são um fator de risco de DAC quando analisados em conjunto com o colesterol. Porém, quando informações sobre colesterol, HDL-C e triglicerídeos estão disponíveis, os efeitos dos triglicerídeos parecem ser modestos. Um grande número de ensaios clínicos demonstrou que a redução da concentração de lipídeos aterogênicos, como o LDL-C, se traduz em diminuição do risco de DAC⁵⁷.

9.5 HIPERTENSÃO

A pressão arterial (PA) elevada é um fator de risco estabelecido para DAC. Estudos populacionais demonstraram que o risco aumenta ao longo de um continuum e níveis mais elevados de PA, mesmo na faixa não hipertensa, estão associados a um maior risco de DAC, de acordo com dados do NHANES. A prevalência de hipertensão (>140/90 mm Hg ou sob medicação para PA) aumenta cerca de 8% em adultos jovens para 80% da população com mais de 75 anos, e há pouca diferença nas estimativas de prevalência para homens e mulheres. Nas análises entre negros, brancos e hispânicos, o conhecimento da hipertensão está geralmente na faixa de 70% a 90%, o tratamento da PA está na faixa de 60% a 80% e o controle da PA está na faixa de 40% a 60%. Há uma heterogeneidade considerável nessas estimativas entre os diferentes grupos étnicos/raciais²⁸.

O gradiente de risco entre DAC e PA é mais relevante para a pressão sistólica do que para a pressão diastólica, sendo a pressão sistólica normalmente usada como medida para estimar o risco de eventos de DAC⁵⁸. Mudanças no estilo de vida em relação à ingestão de sódio na dieta e redução de peso, caso a pessoa seja obesa, são recomendadas para pacientes com PA sistólica superior a 130 mm Hg ou diastólica 90 mm Hg. A farmacoterapia é geralmente recomendada para pessoas com sistólica superior a 140 mm Hg ou diastólica superior a 90 mm Hg⁵⁹.

9.6 DIABETES MELLITUS

A presença de diabetes mellitus, tipicamente tipo 2, duplica o risco de DAC para homens e triplica o risco para mulheres. O aumento do risco de DAC em pacientes diabéticos é atribuível a níveis mais elevados de PA,

dislipidemia, níveis elevados de glicose e níveis aumentados de marcadores inflamatórios⁶⁰.

9.7 EXCESSO DE PESO E SÍNDROME METABÓLICA

A maior adiposidade na região abdominal está associada ao aumento do risco de DAC, sendo risco amplamente evidente pelos efeitos na PA, nos lipídios e no diabetes mellitus. A prevalência da obesidade nos Estados Unidos aumentou muito nas últimas décadas e o NHANES estima que 35% dos homens e mulheres são obesos com um IMC superior a 30 kg/m².²⁸ A síndrome metabólica, por sua vez, é caracterizada pela presença de pelo menos 3 dos seguintes fatores: adiposidade abdominal, PA elevada, HDL-C baixo, triglicerídeos elevados e glicemia de jejum prejudicada. Cada fator aumenta o risco de DCVA aproximadamente 1,5 vezes. Pacientes com síndrome metabólica têm um risco elevado de desenvolver DAC e um risco muito elevado de desenvolver diabetes mellitus tipo 2⁶¹.

9.8 CONSUMO DE FRUTAS E VEGETAIS

O maior consumo de frutas e vegetais e uma dieta saudável em geral estão tipicamente associados a concentrações mais baixas de lipídios aterogênicos e efeitos favoráveis sobre outros fatores sanguíneos que se traduzem em uma redução no risco de DAC. A AHA desenvolveu um programa chamado Life's Simple Seven que enfatiza sete atributos de estilo de vida: não fumar, IMC normal, atividade física regular, pontuação de dieta saudável, colesterol no sangue normal, pressão arterial normal e glicemia de jejum normal. Pesquisas mostram que o componente de dieta saudável é uma das medidas menos prováveis de ser alcançada e que 50% dos adultos norte-americanos de 20 a 49 anos de idade e 31% daqueles com mais de 50 anos tiveram pontuações baixas relacionadas à dieta saudável²⁸.

9.9 ATIVIDADE FÍSICA REGULAR

A atividade física e a própria aptidão física estão associadas a um menor risco de DAC em um grande número de pacientes. Diretrizes recomendam mais de 150 minutos/semana de atividade física moderada ou 75 minutos de atividade aeróbica vigorosa ou uma combinação equivalente. Dados de uma pesquisa revelaram que 43,5% dos adultos norte-americanos eram aeróbicos ativos, 28,4% eram altamente ativos, 21,9% atendiam às diretrizes de fortalecimento muscular e 18,2% atendiam às diretrizes de fortalecimento muscular e eram aerobiamente ativos. O cumprimento das diretrizes foi associado a ser do sexo masculino, mais jovem, branco não-hispânico, ter níveis de escolaridade mais elevados e um IMC mais baixo⁶². Pesquisadores também registraram que cerca de aproximadamente 30% dos adultos norte-americanos não praticavam atividade física no lazer. A prática

de atividade física era geralmente maior entre as mulheres, mais comum com o aumento da idade e mais prevalente entre negros hispânicos e não-hispânicos do que em brancos²⁸.

9.10 ANORMALIDADES ELETROCARDIOGRÁFICAS

Pessoas assintomáticas com anormalidades no ECG em repouso, como depressão do segmento ST, inversão da onda T ou distensão e contrações ventriculares prematuras têm um risco 2 a 10 vezes maior de doença coronariana em comparação com aquelas com ECG normal⁶³. Anormalidades menores (13%) e maiores (23%) no ECG, por exemplo, foram observadas nos participantes da coorte Health, Aging, and Body Composition (Health ABC), que tinham mais de 65 anos de idade no início do estudo. Essas anormalidades foram associadas a um risco aumentado de DAC. Quando as anomalias do ECG foram adicionadas a um modelo contendo apenas fatores de risco tradicionais, melhoraram a discriminação global num grau modesto⁶⁴. Da mesma forma, entre os participantes do Copenhagen Heart Study, também com mais de 65 anos de idade, a prevalência de anomalias no ECG foi de 30% e o risco de DCV fatal foi significativamente maior em pessoas com um ECG basal anormal²⁸.

10. DIAGNÓSTICO E AVALIAÇÃO

O diagnóstico e avaliação para DAC incluem avaliação clínica e identificação de fatores de risco e investigação adicional, como teste de estresse ou imagem coronariana para confirmar o diagnóstico. A angina pode ser classificada em angina de típica e atípica. A dor anginosa em repouso, nesse caso, é definida como uma manifestação de vasoespasma coronário associado e sobreposto. A investigação cardíaca não invasiva inclui testes bioquímicos laboratoriais padrão, um ECG em repouso, possivelmente monitoramento ambulatorial de ECG, ecocardiografia em repouso e, em pacientes selecionados, uma radiografia de tórax⁶⁵.

11. ESTILO DE VIDA E MANEJO FARMACOLÓGICO

O objetivo do manejo da DAC é reduzir os sintomas e melhorar o prognóstico. Geralmente, esse manejo corresponde a mudanças do estilo de vida, controle dos fatores de risco, terapia farmacológica baseada em evidências e educação do paciente^{66,67}. As recomendações para mudanças de estilo de vida incluem cessação do tabagismo, dieta saudável, atividade física regular, controle de peso e lipídios, além de controle da PA e da glicose⁶⁸. Fumar é um grande fator de risco e independente para DCV, devendo ser evitado. A cessação do tabagismo está associada a uma redução na mortalidade de 36% após IM⁶⁹.

Uma dieta saudável reduz o risco de DCV, sendo a meta de IMC correspondente a $<25 \text{ kg/m}^2$. A atividade física regular está associada à redução da morbidade e mortalidade cardiovascular em pacientes com DAC estabelecida. Pacientes com IAM prévio, revascularização do miocárdio, intervenção coronária percutânea (ICP), angina estável ou insuficiência cardíaca crônica estável devem ser submetidos a treinamento aeróbico de intensidade moderada a vigorosa ≥ 3 vezes por semana e duração de 30 minutos por sessão⁶⁸.

A dislipidemia deve ser tratada de acordo com as diretrizes lipídicas, com intervenção farmacológica e no estilo de vida. Os objetivos do tratamento são LDL-C abaixo de $1,8 \text{ mmol/L}$ ($<70 \text{ mg/dL}$) ou redução $<50\%$ do LDL-C quando o nível alvo não pode ser alcançado. O diabetes mellitus é um forte fator de risco para complicações cardiovasculares, aumenta o risco de progressão da doença coronariana e deve ser tratado cuidadosamente, com bom controle da hemoglobina glicada (HbA1c) para $<7,0\%$ (53 mmol/mol) em geral e $<6,5\%$ – $6,9\%$ (48 – 52 mmol/mol) individualmente⁶⁸.

Há evidências suficientes para recomendar que a PA sistólica (PAS) seja reduzida para $<140 \text{ mmHg}$ e a PA diastólica (PAD) para $<90 \text{ mmHg}$ em pacientes com DAC com hipertensão. Também é prudente recomendar a redução da PAS/PAD para valores dentro da faixa de 130 – $139/80$ – 85 mmHg . Recomenda-se que as metas de PA no diabetes sejam $<140/85 \text{ mmHg}$. Em relação ao manejo farmacológico, os dois principais objetivos para pacientes com DAC estável correspondem ao alívio dos sintomas e à prevenção de eventos cardiovasculares⁶⁸.

12. REVASCULARIZAÇÃO

O avanço nas técnicas, equipamentos, stent e terapia adjuvante estabeleceram as intervenções coronarianas percutâneas (ICP) como procedimentos rotineiros e seguros em pacientes com DAC e anatomia coronariana adequada. A decisão de revascularizar um paciente deve ser baseada na presença de estenose obstrutiva significativa da artéria coronária, na quantidade de isquemia relacionada e no benefício esperado no prognóstico e/ou sintoma. A revascularização também pode ser considerada como tratamento de primeira linha nas seguintes situações: angina/isquemia pós-infarto do miocárdio, disfunção ventricular esquerda, doença multiarterial e/ou grande território isquêmico, estenose do tronco principal esquerdo⁶⁹.

As indicações para ICP e cirurgia de revascularização do miocárdio (CRM) em pacientes com DAC foram definidas pelas recomendações sobre revascularização miocárdica. Após a revascularização, a terapia e a prevenção secundária devem ser iniciadas durante a internação. Todos os pacientes revascularizados recebem uma prevenção secundária e devem ser agendados para consulta de acompanhamento e a terapia antiplaquetária deve ser administrada. Em pacientes sintomáticos, a imagem de estresse é

indicada em vez do ECG de estresse. A angiografia de controle sistemático, precoce ou tardia após a ICP, por sua vez, não é recomendada⁶⁹.

13. REABILITAÇÃO CARDÍACA

Um regime abrangente de redução de risco integrado à reabilitação cardíaca é recomendado para pacientes com DAC. A reabilitação cardíaca deve ser considerada em todos os pacientes, incluindo aqueles com angina crônica. Os exercícios de reabilitação cardíaca são eficazes na redução da mortalidade total e das internações cardiovasculares e hospitalares. A evidência também mostra benefícios benéficos na qualidade de vida relacionada à saúde. No subgrupo selecionado, a reabilitação baseada em centro cardíaco pode substituir a reabilitação domiciliar, que não é inferior. A participação de pacientes na reabilitação cardíaca permanece muito baixa, especialmente em mulheres, idosos e perdas socioeconômicas, e pode se beneficiar de encaminhamento sistemático⁶⁹.

REFERÊNCIAS

1. Álvarez-Álvarez MM, Zanetti D, Carreras-Torres R, Moral P, Athanasiadis G. A survey of sub-Saharan gene flow into the Mediterranean at risk loci for coronary artery disease. *Eur J Hum Genet.* 2017;25:472–476.
2. Lieb W, Vasan RS. Genetics of coronary artery disease. *Circulation.* 2013;128(10):1131–1138.
3. Corona E, Dudley JT, Butte AJ. Extreme evolutionary disparities seen in positive selection across seven complex diseases. *PLoS One.* 2010;5(8):e12236.
4. Girelli D, Martinelli N, Peyvandi F, Olivieri O. Genetic architecture of coronary artery disease in the genome-wide era: implications for the emerging “golden dozen” loci. *Semin Thromb Hemost.* 2009;35:671–682.
5. Lloyd-Jones D, Adams R, Carnethon M, De Simone G, Ferguson TB, Flegal K, et al. Heart disease and stroke statistics—2009 update. *Circulation.* 2009;119(3):e21–e181.
6. Lichtlen PR. History of coronary heart disease. *Z Kardiol.* 2002;91(4):iv56–iv59.

7. Nabel EG, Braunwald E. A tale of coronary artery disease and myocardial infarction. *N Engl J Med*. 2012;366(1):54–63.
8. Badimon L, Padró T, Vilahur G. Atherosclerosis, platelets and thrombosis in acute ischaemic heart disease. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care*. 2012;1(1):60–74.
9. Ibanez B, Vilahur G, Badimon JJ. Plaque progression and regression in atherothrombosis. *J Thromb Haemost*. 2007;5:292–299.
10. Williams KJ, Tabas I. The response-to-retention hypothesis of atherogenesis reinforced. *Curr Opin Lipidol*. 1998;9(5):471–474.
11. Libby P, Lee RT. Matrix matters. *J Am Heart Assoc*. 2000;102:1874–1876.
12. Bogdanov VY, Balasubramanian V, Hathcock J, Vele O, Lieb M, Nemerson Y. Alternatively spliced human tissue factor: A circulating, soluble, thrombogenic protein. *Nat Med*. 2003;9(4):458–462.
13. Cassar A, Holmes DR, Rihal CS, Gersh BJ. Chronic coronary artery disease: Diagnosis and management. *Mayo Clin Proc*. 2009;84:1130–1146.
14. Antonarakis SE, Beckmann JS. Mendelian disorders deserve more attention. *Nat Rev Genet*. 2006;7(4):277–282.
15. Kullo IJ, Ding K. Mechanisms of disease: The genetic basis of coronary heart disease. *Nat Clin Pract Cardiovasc Med*. 2007;4(10):558–569.
16. Samani NJ, Erdmann J, Hall AS, Hengstenberg C, Mangino M, Mayer B, et al. Genomewide association analysis of coronary artery disease. *N Engl J Med*. 2007;357(5):443–453.
17. Kalinina N, Agrotis A, Antropova Y, Ilyinskaya O, Smirnov V, Tararak E, et al. Smad expression in human atherosclerotic lesions. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2004;24(8):1391–1396.
18. Bellary K, Murthy DK, Vala DR, Hanumanth SR, Quraishi MK. Association of chromosomal region 9p21.3 with coronary artery disease—A local perspective. *J Indian Coll Cardiol*. 2016;6(3-4):169–172.

19. Pasmant E, Laurendeau I, Héron D, Vidaud M, Vidaud D, Bièche I. Characterization of a germ-line deletion, including the entire INK4/ARF locus, in a melanoma-neural system tumor family: Identification of ANRIL, an antisense noncoding RNA whose expression coclusters with ARF. *Cancer Res.* 2007;67(8):3963–3969.
20. Harismendy O, Notani D, Song X, Rahim NG, Tanasa B, Heintzman N, et al. 9p21 DNA variants associated with coronary artery disease impair interferon- γ signalling response. *Nature.* 2011;470(7333):264–268.
21. Wang Q. Molecular genetics of coronary artery disease. *Curr Opin Cardiol.* 2005;20(3):182–188.
22. Bodzioch M, Orsó E, Klucken J, Langmann T, Böttcher A, Diederich W, et al. The gene encoding ATP-binding cassette transporter 1 is mutated in Tangier disease. *Nat Genet.* 1999;22(4):347–351.
23. Archacki SR, Angheloiu G, Tian X-L, Tan FL, DiPaola N, Shen G-Q, et al. Identification of new genes differentially expressed in coronary artery disease by expression profiling. *Physiol Genomics.* 2003;15(1):65–74.
24. You SA, Archacki SR, Angheloiu G, Moravec CS, Rao S, Kinter M, et al. Proteomic approach to coronary atherosclerosis shows ferritin light chain as a significant marker: Evidence consistent with iron hypothesis in atherosclerosis. *Physiol Genomics.* 2003;13(1):25–30.
25. Reilly MP, Li M, He J, Ferguson JF, Stylianou IM, Mehta NN, et al. Identification of ADAMTS7 as a novel locus for coronary atherosclerosis and association of ABO with myocardial infarction in the presence of coronary atherosclerosis: Two genome-wide association studies. *Lancet.* 2011;377(9763):383–392.
26. Dai X, Wiernek S, Evans JP, Runge MS. Genetics of coronary artery disease and myocardial infarction. *World J Cardiol.* 2016;8(1):1.
27. Liu P, Zhang Y, Lu Y, Long J, Shen H, Zhao LJ, et al. A survey of haplotype variants at several disease candidate genes: The importance of rare variants for complex diseases. *J Med Genet.* 2005;42(3):221–227.

28. Mozaffarian D, Benjamin EJ, Go AS, et al. Heart Disease and Stroke Statistics—2016 update: a report from the American Heart Association. *Circulation*. 2016;133(4):e38–e360.

29. GBD 2013 Mortality and Causes of Death Collaborators. 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):117–171.

30. Towfighi A, Zheng L, Ovbiagele B. Sex-specific trends in midlife coronary heart disease risk and prevalence. *Arch Intern Med*. 2009;169(19):1762–1766.

31. Webber BJ, Seguin PG, Burnett DG, et al. Prevalence of and risk factors for autopsy-determined atherosclerosis among US service members, 2001–2011. *JAMA*. 2012;308(24):2577–2583.

32. Roe MT, Messenger JC, Weintraub WS, et al. Treatments, trends, and outcomes of acute myocardial infarction and percutaneous coronary intervention. *J Am Coll Cardiol*. 2010;56(4):254–263.

33. Fihn SD, Gardin JM, Abrams J, et al. 2012 ACCF/AHA/ACP/AATS/PCNA/SCAI/STS guideline for the diagnosis and management of patients with stable ischemic heart disease: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines, and the American College of Physicians, American Association for Thoracic Surgery, Preventive Cardiovascular Nurses Association, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, and Society of Thoracic Surgeons. *Circulation*. 2012;126(25):e354–e471.

34. Berry JD, Dyer A, Cai X, et al. Lifetime risks of cardiovascular disease. *N Engl J Med*. 2012;366(4):321–329.

35. Chow BJ, Small G, Yam Y, et al. Incremental prognostic value of cardiac computed tomography in coronary artery disease using CONFIRM: COroNary computed tomography angiography evaluation for clinical outcomes: an International Multicenter registry. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2011;4(5):463–472.

36. Gupta A, Wang Y, Spertus JA, et al. Trends in acute myocardial infarction in young patients and differences by sex and race, 2001 to 2010. *J Am Coll Cardiol*. 2014;64(4):337–345.
37. Capewell S, Ford ES, Croft JB, et al. Cardiovascular risk factor trends and potential for reducing coronary heart disease mortality in the United States of America. *Bull World Health Organ*. 2010;88(2):120–130.
38. Colantonio LD, Bittner V, Reynolds K, et al. Association of serum lipids and coronary heart disease in contemporary observational studies. *Circulation*. 2016;133(3):256–264.
39. Parikh NI, Gona P, Larson MG, et al. Long-term trends in myocardial infarction incidence and case fatality in the National Heart, Lung, and Blood Institute’s Framingham Heart study. *Circulation*. 2009;119(9):1203–1210.
40. Rogers WJ, Frederick PD, Stoehr E, et al. Trends in presenting characteristics and hospital mortality among patients with ST elevation and non-ST elevation myocardial infarction in the National Registry of Myocardial Infarction from 1990 to 2006. *Am Heart J*. 2008;156(6):1026–1034.
41. Nichols M, Townsend N, Scarborough P, et al. Cardiovascular disease in Europe 2014: epidemiological update. *Eur Heart J*. 2014;35(42):2929.
42. Nichols M, Townsend N, Scarborough P, Rayner M. Trends in age-specific coronary heart disease mortality in the European Union over three decades: 1980–2009. *Eur Heart J*. 2013;34(39):3017–3027.
43. Lloyd-Jones D, Adams RJ, Brown TM, et al. Executive summary: heart disease and stroke statistics—2010 update: a report from the American Heart Association. *Circulation*. 2010;121(7):948–954.
44. Young F, Capewell S, Ford ES, et al. Coronary mortality declines in the U.S. between 1980 and 2000 quantifying the contributions from primary and secondary prevention. *Am J Prev Med*. 2010;39(3):228–234.
45. Brandon Stacey R, Leaverton PE, Schocken DD, et al. Prediabetes and the association with unrecognized myocardial infarction in the multi-ethnic study of atherosclerosis. *Am Heart J*. 2015;170(5):923–928.

46. Dehghan A, Leening MJ, Solouki AM, et al. Comparison of prognosis in unrecognized versus recognized myocardial infarction in men versus women >55 years of age (from the Rotterdam Study). *Am J Cardiol.* 2014;113(1):1–6.
47. Valensi P, Lorgis L, Cottin Y. Prevalence, incidence, predictive factors and prognosis of silent myocardial infarction: a review of the literature. *Arch Cardiovasc Dis.* 2011;104(3):178–188.
48. Arenja N, Mueller C, Ehl NF, et al. Prevalence, extent, and independent predictors of silent myocardial infarction. *Am J Med.* 2013;126(6):515–522.
49. Toukola T, Hookana E, Junttila J, et al. Sudden cardiac death during physical exercise: characteristics of victims and autopsy findings. *Ann Med.* 2015;47(3):263–268.
50. Kuriachan VP, Sumner GL, Mitchell LB. Sudden cardiac death. *Curr Prob Cardiol.* 2015;40(4):133–200.
51. Chugh SS, Uy-Evanado A, Teodorescu C, et al. Women have a lower prevalence of structural heart disease as a precursor to sudden cardiac arrest: the Ore-SUDS (Oregon Sudden Unexpected Death Study). *J Am Coll Cardiol.* 2009;54(22):2006–2011.
52. Yusuf S, Hawken S, Ounpuu S, et al. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. *Lancet.* 2004;364(9438):937–952.
53. Castelli WP, Garrison RJ, Dawber TR, et al. The filter cigarette and coronary heart disease: the Framingham study. *Lancet.* 1981;2(8238):109–113.
54. Hammal F, Ezekowitz JA, Norris CM, et al. Smoking status and survival: impact on mortality of continuing to smoke one year after the angiographic diagnosis of coronary artery disease, a prospective cohort study. *BMC Cardiovasc Dis.* 2014;14:133.

55. Sniderman AD, Lamarche B, Contois JH, et al. Discordance analysis and the Gordian knot of LDL and non-HDL cholesterol versus apoB. *Curr Opin Lipidol*. 2014;25(6):461–467.
56. Sniderman AD, Williams K, Contois JH, et al. A meta-analysis of low-density lipoprotein cholesterol, non-high-density lipoprotein cholesterol, and apolipoprotein B as markers of cardiovascular risk. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2011;4(3):337–345.
57. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration, Baigent C, Blackwell L, et al. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170,000 participants in 26 randomised trials. *Lancet*. 2010;376(9753):1670–1681.
58. Goff Jr DC, Lloyd-Jones DM, Bennett G, et al. 2013 ACC/AHA guideline on the assessment of cardiovascular risk: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation*. 2014;129(2):S49–S73.
59. James PA, Oparil S, Carter BL, et al. 2014 evidence-based guideline for the management of high blood pressure in adults: report from the panel members appointed to the Eighth Joint National Committee (JNC 8). *JAMA*. 2014;311(5):507–520.
60. Regensteiner JG, Golden S, Huebschmann AG, et al. Sex differences in the cardiovascular consequences of diabetes mellitus: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2015;132(25):2424–2447.
61. Wilson PW, D'Agostino RB, Parise H, et al. Metabolic syndrome as a precursor of cardiovascular disease and type 2 diabetes mellitus. *Circulation*. 2005;112(20):3066–3072.
62. Carlson SA, Fulton JE, Schoenborn CA, et al. Trend and prevalence estimates based on the 2008 physical activity guidelines for Americans. *Am J Prev Med*. 2010;39(4):305–313.
63. Auer R, Bauer DC, Marques-Vidal P, et al. Association of major and minor ECG abnormalities with coronary heart disease events. *JAMA*. 2012;307(14):1497–1505.

64. Jorgensen PG, Jensen JS, Marott JL, et al. Electrocardiographic changes improve risk prediction in asymptomatic persons age 65 years or above without cardiovascular disease. *J Am Coll Cardiol*. 2014;64(9):898–906.
65. Henderson RA, Pocock SJ, Clayton TC, et al. Seven-year outcome in the RITA-2 trial: coronary angioplasty versus medical therapy. *J Am Coll Cardiol*. 2003;42:1161–1170.
66. Perk J, et al. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2012): the fifth joint task force of the European Society of Cardiology and other societies on cardiovascular disease prevention. *Eur Heart J*. 2012;33:1635–1701.
67. Reiner Z, et al. ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidemias: the task force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS). *Eur Heart J*. 2011;32:1769–1818.
68. Montalescot G, et al. ESC guideline in the management of stable coronary artery disease: The task force on the management of stable coronary artery disease of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J*. 2013;34:2949–3003.
69. Piepoli MF, et al. Secondary prevention through cardiac rehabilitation: from knowledge to implementation. A position paper from the Cardiac Rehabilitation Section of the European Association of Cardiovascular Prevention and Rehabilitation. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil*. 2010;17:1–17.

CAPÍTULO 10

DESCOBERTAS RELEVANTES SOBRE À SÍNDROME CORONARIANA AGUDA (SCA) E RELACIONADAS À OCORRÊNCIA DO INFARTO DO MIOCÁRDIO SEM ELEVAÇÃO DO SEGMENTO ST (IAMSSST)

Alecsandro Carlos Fernandes de Oliveira;
Antonione Lamartini Silva;
Gabriel Mostaro Fonseca;
José Maria Dias de Azeredo Bastos;
Marco Antônio Ferreira dos Anjos;
Maycon Fonseca Ramos;
Paulo Roberto Ramos Alves;
Samira Uziel

RESUMO

As apresentações clínicas da angina instável (AI) e do infarto do miocárdio sem supradesnivelamento do segmento ST (IAMSSST) podem ser idênticas e foram recentemente agrupadas pelo termo síndrome coronariana aguda sem supradesnivelamento do segmento ST (SCASEST). Os pacientes que apresentam SCASEST no eletrocardiograma (ECG) são classificados como tendo AI ou IAMSSST dependendo da ausência ou presença de marcadores bioquímicos de necrose miocárdica, respectivamente. A SCASEST é causada por uma artéria coronária parcialmente ocluída, em oposição à oclusão completa encontrada no IAMCSST, geralmente como resultado da formação de um trombo não oclusivo, que muitas vezes se desenvolve dentro de uma placa aterosclerótica rompida. Suas apresentações clínicas variam amplamente, sendo que alguns pacientes são assintomáticos na apresentação, enquanto outros podem apresentar isquemia contínua, instabilidade hemodinâmica ou parada cardíaca.

PALAVRAS-CHAVE: Síndrome coronariana aguda. Angina instável. Placa aterosclerótica. Infarto do miocárdio sem supradesnível do segmento ST. Doenças cardiovasculares.

1. PRIMEIRAS DESCOBERTAS

Durante cerca de 250 anos, a descrição clínica de uma síndrome pré-infarto se manteve muito à da angina, sendo já relatada por Heberden¹, em artigo publicado em 1772, da seguinte forma:

“Há um distúrbio da mama marcado com sintomas fortes e peculiares e considerável para o tipo de perigo pertencente a ele. (...) A origem e a sensação de estrangulamento e ansiedade com que é acompanhada podem fazer com que não seja indevidamente chamada de angina de peito. Aqueles que sofrem com isso são acometidos, enquanto caminham, e mais particularmente quando andam logo após comer, com uma sensação dolorosa e muito desagradável no peito, que parece que lhes tiraria a vida, se fosse aumentado ou continuar: no momento em que param, todo esse desconforto desaparece. Depois de ter continuado por alguns meses, não cessará tão instantaneamente ao ficar parado; e acontecerá, não apenas quando as pessoas estiverem andando, mas quando estiverem deitadas”.

O componente de instabilidade da angina desde então era reconhecido, sendo posteriormente associado à síndrome coronariana aguda (SCA). Em 1910, William Osler² formalizou a descrição dos sintomas que muitas vezes precedem o infarto do miocárdio (IM), dando início a uma trajetória de mais de 50 anos de observações retrospectivas e prospectivas sobre manifestações, história natural e discussões sobre definições e causas potenciais dessa condição. Wood³, em 1948, tentou pela primeira vez deter o IM, assim como sua progressão até a morte, relatando a ocorrência de IM ou morte em 12 dos 25 pacientes com insuficiência coronariana aguda não tratados com anticoagulante e em 3 dos 33 pacientes que receberam anticoagulantes orais. Ele constatou que o estado de insuficiência coronária aguda era causado por uma circulação coronária insuficiente para satisfazer todas as necessidades do miocárdio em repouso, mas suficiente para prevenir o IM.

Entre a década de 1960 até meados da década de 1990, a história dos cuidados coronários ganhou novos capítulos, por meio de inúmeras descobertas, começando com a reanimação cardíaca externa, a aceitação universal de unidades de cuidados cardíacos e a monitorização eletrocardiográfica, progredindo para a angiografia coronária e a cirurgia de revascularização do miocárdio (CRM), a reperfusão, a terapia anti-isquêmica e antitrombótica, passando pelas intervenções percutâneas e colocação de stent. Paralelamente, a realização de ensaios clínicos cresceu e se desenvolveu até alcançar os níveis de qualidade e desempenho atualmente conhecidos, permitindo orientar o tratamento e estabelecer as bases para uma terapia apoiada em evidências. Os primeiros ensaios compararam o manejo médico emergente com a revascularização do miocárdio⁴.

Os medicamentos testados incluem betabloqueadores, antagonistas do cálcio, nitratos e terapia antitrombótica – primeiramente com aspirina, depois com heparina e, finalmente, sua combinação. A pesquisa se concentrou na fisiopatologia, reconhecendo que os sintomas instáveis eram causados por uma rápida progressão da gravidade da obstrução coronária,

causando uma redução primária no fluxo. O espasmo da artéria coronária – como principal causa desta oclusão dinâmica foi rapidamente descartado –, uma vez que a angiografia coronária realizada durante a fase muito aguda da doença documentou que a oclusão trombótica era o achado mais frequente. O progresso posterior foi motivado pelas organizações em cardiologia – que buscaram dominar a doença arterial coronariana, uma grande causa de morte – e o compromisso de profissionais, grupos independentes, parcerias farmacêuticas e industriais, e pesquisa e educação⁴.

Na história das doenças cardíacas, é possível destacar que o termo síndrome coronariana aguda (SCA) foi introduzido por Fuster et al⁵ em 1985 para destacar a ligação fisiopatológica comum que distingue a angina instável (AI) e o infarto agudo do miocárdio (IAM) da angina crônica estável. Para isso, foi feita uma distinção importante entre o fato de:

“as lesões ateroscleróticas coronarianas precoces e algumas avançadas progridem muito lentamente... [enquanto] algumas das lesões ateroscleróticas coronarianas avançadas progridem muito rapidamente, provavelmente por meio de eventos anatômicos complicadores, um dos quais está relacionado a um processo trombogênico”.

Estes processos complexos são considerados de suma importância na patogênese de algumas SCA, incluindo angina instável, IM e morte coronária súbita. Em 1989, Braunwald⁶ propôs uma classificação clínica da AI, com o objetivo de separar os pacientes com AI em um número administrável de subgrupos significativos e de fácil compreensão, com base na gravidade, na causa precipitante presumida e na presença de alterações eletrocardiográficas. De acordo com essa classificação, os pacientes são divididos em três grupos (I a III) com base na gravidade da angina e em três grupos de acordo com as circunstâncias clínicas em que ocorre o episódio isquêmico agudo (A a C). Foi demonstrado que esta classificação – conforme apresentada na Tabela 1 – se correlaciona tanto com a gravidade da doença coronariana avaliada pela arteriografia quanto com a mortalidade precoce.

Tabela 1. Classificação clínica de Braunwald de angina instável e infarto do miocárdio sem elevação do segmento ST.

Classe ano (%)	Definição	Morte ou IM até 1
Gravidade		
Classe I	Novo início de angina grave ou angina acelerada; sem dor de repouso	7,3
Classe II	Angina em repouso no último mês, mas não nas últimas 48 horas (angina em repouso,	10,3

subaguda)		
Classe III	Angina em repouso dentro de 48 horas (angina em repouso, subaguda)	10,8
Circunstâncias Clínicas		
A (angina secundária)	Desenvolve-se na presença de quadro extracardíaco que intensifica a isquemia miocárdica	14,1
B (angina primária)	Desenvolve-se na ausência de quadro extracardíaco	8,5
C (angina pós-infarto)	Desenvolve-se dentro de 2 semanas após infarto agudo do miocárdio	18,5
Intensidade do tratamento		
Os pacientes com angina instável também podem ser divididos em três grupos, dependendo se ocorre angina instável: (1) na ausência de tratamento para angina estável crônica; (2) durante o tratamento da angina crônica estável; ou (3) apesar da dose máxima de medicamento anti-isquêmico. Esses três grupos podem ser designados com os subscritos 1, 2 e 3, respectivamente.		
Alterações no ECG		
Pacientes com angina instável podem ser divididos naqueles com ou sem angina transitória. A onda ST-T muda durante a dor.		

A partir dessa classificação, passaram a ser reconhecidas as três principais apresentações de angina instável, descritas abaixo^{6,7}:

Tabela 2. Três principais apresentações de angina instável

Classe	Apresentação
Angina em repouso prolongada,	Angina que ocorre em repouso e geralmente maior que 20 minutos
Angina de início recente	Angina de início recente de pelo menos classe CCS III de gravidade
Angina crescente frequente,	Angina previamente diagnosticada que se tornou nitidamente mais de maior duração, ou inferior no limite (ou seja, aumentado em 1 ou mais
mais	Sociedade Cardiovascular
Canadense (CCS)	

classe III)

até pelo menos severidade CCS

As SCA, portanto, compreendem um amplo espectro de condições que inclui angina instável, infarto do miocárdio sem elevação do segmento ST (IAMSST) e com elevação do segmento ST (IAMCST). Além disso, são heterogêneas e sua gravidade clínica varia desde um quadro assintomático, reconhecível apenas por uma alteração no eletrocardiograma (ECG), até um evento explosivo com risco de vida. O processo fisiopatológico mais comum subjacente às SCA é a ruptura ou erosão de uma placa aterosclerótica instável, subsequente formação de um trombo plaquetário-fibrina. O vasoespasma e a vasoconstrição coronariana, a progressão da aterosclerose e o aumento da demanda miocárdica de oxigênio na presença de um suprimento fixo e limitado também podem desempenhar papéis patogênicos. O grau em que o fluxo sanguíneo coronariano está prejudicado, o nível de demanda miocárdica de oxigênio, a presença ou ausência de fluxo colateral e outros fatores específicos do paciente se combinam para determinar a apresentação clínica⁸.

2. DIRETRIZES E RECOMENDAÇÕES INICIAIS

As primeiras diretrizes oficiais para o diagnóstico e tratamento da angina instável (síndromes coronarianas agudas) foram publicadas em 1994. Elas foram a 10^a de uma série de diretrizes de prática clínica publicadas pelo U.S. Department of Health and Human Services sob os auspícios do Agency for Health Care Policy and Research (AHCPR) e National Heart, Lung, and Blood Institute (NHLBI). O painel de trabalho foi presidido pelo Dr. Braunwald. Estas diretrizes práticas foram desenvolvidas e escritas especificamente para educar os profissionais sobre cuidados de saúde apropriados para entidades clínicas específicas. Na época, a AI era uma síndrome bem definida, reconhecida como responsável por uma quantidade significativa de incapacidade e morte, e denominada SCA para cobrir todo o espectro de gravidade do processo da doença e das manifestações clínicas, desde AI a IAMSST, IAMCST e morte súbita⁹.

A estratificação de risco, então baseada no histórico clínica, nas características clínicas de apresentação e nas alterações eletrocardiográficas, se tornou um ponto de viragem no manejo do paciente. Os biomarcadores cardíacos troponina I e T surgiram um pouco mais tarde. Logo foram reconhecidas sua alta sensibilidade e especificidade para detectar necrose miocárdica, assim como sua capacidade de estratificação de risco e de identificação de pacientes que se beneficiavam de terapia antitrombótica mais agressiva e de procedimentos invasivos. Outra conquista importante das troponinas foi o foco nas lesões prejudiciais, com a elevação nos níveis de troponina sendo vista como diagnóstico de uma microzona de

necrose de células miocárdicas, causada por embolização distal de material trombótico liberado de um trombo em uma placa rompida ativada¹⁰.

A avaliação dos níveis de troponina se tornou prioridade nos primeiros conjuntos de diretrizes oficiais para o manejo do IAMSSST, produzidos de forma independente pela European Society of Cardiology (ESC) e pelo American College of Cardiology (ACC)/American Heart Association (AHA) em 2000. Casos de não elevação dos níveis de troponina e do eletrocardiograma (ECG) normal passaram a ser considerados uma situação de baixo risco, sem necessidade de intervenção agressiva e urgente para avaliação ambulatorial¹⁰.

3. SINAIS CARACTERÍSTICOS

A marca registrada de uma síndrome coronariana aguda é a dor torácica isquêmica, enquanto na AI e no IAMSSST, a dor isquêmica geralmente tem início gradual e pode não atingir seu pico de intensidade por vários minutos. No IM, a dor começa caracteristicamente de forma abrupta, é constante e dura mais de 30 minutos. Em contraste, na AI, a dor frequentemente aumenta e diminui, durando de alguns minutos até no máximo 20 minutos. Os pacientes descrevem a dor usando termos como pressão, queimação, roedura, aperto, peso e, quando intensa, esmagamento. Essas descrições sugerem uma origem mais visceral do que superficial. O desconforto varia de leve a muito grave, dependendo da percepção do paciente e da massa miocárdica que está isquêmica ou necrótica^{4,11,12}.

A dor causada pela isquemia aumenta de acordo com o tipo de esforço e pode diminuir com o repouso. Dor torácica passageira, de natureza penetrante, posicional, pleurítica, reproduzida pela palpação ou que persiste por dias raramente é causada por uma SCA. A dor, nesse caso, é mais comumente localizada no centro ou à esquerda do tórax, com irradiação para o ombro e braço esquerdo, pescoço e mandíbula. Menos comumente, a dor é epigástrica, levando o paciente a confundi-la com indigestão. Raramente, a dor torácica isquêmica pode ser percebida no lado direito do tórax ou na região interescapular. A dor intensa que se irradia do tórax para as costas é mais sugestiva de dissecação aórtica do que de SCA. A dor que o paciente consegue localizar apontando com um dedo raramente é de origem isquêmica. Em vez disso, a dor isquêmica ocupa uma área substancialmente maior. O sinal de Levine – em homenagem ao Dr. Samuel A. Levine –, no qual o paciente coloca o punho cerrado sobre o tórax enquanto descreve a dor, é classicamente observado no IAM¹².

Pacientes com SCA, particularmente IAMCST e IAMSSST, podem apresentar outros sintomas, mais comumente dispnéia, sudorese, náuseas, vômitos e palpitações que acompanham a dor. Os sintomas gastrointestinais são mais observados com isquemia da parede inferior e não da parede anterior. Outros sintomas incluem apreensão ou ansiedade, síncope,

insuficiência cardíaca aguda, fraqueza generalizada e alterações agudas do estado mental. Os sintomas que não incluem dor torácica em pacientes com SCA ou são clinicamente silenciosos ocorrem mais comumente em mulheres, idosos e pacientes com diabetes mellitus e naqueles com história de insuficiência cardíaca. Quando estes sintomas, mais frequentemente dispneia, ocorrem sem dor no peito, podem ser referidos como equivalentes de angina. Episódios de isquemia silenciosa podem ser detectados pela monitorização ambulatorial do segmento ST¹²⁻¹⁴.

4. EPIDEMIOLOGIA

De forma geral, as doenças cardiovasculares (DVC) se mantêm como uma das principais causas mundiais de morbidade e mortalidade no mundo, sendo responsáveis por quase 33% de todas as mortes em pessoas com mais de 35 anos de idade. Dados revelam que 17,6 milhões de pessoas sofrem desta condição somente nos Estados Unidos, com até 10,2 milhões relatando sintomas de angina. Nessa população, a SCA geralmente se apresenta a partir dos 60 anos – idade média de 68 anos – e proporção homem-mulher de aproximadamente 3:2. Embora a doença arterial coronariana tenha diminuído na população em geral durante a última década, diminuiu em muito menor grau em adultos jovens, especialmente em mulheres¹⁵⁻¹⁷.

Esta mudança na mortalidade demográfica pode ser explicada pelo aumento no diagnóstico de IAMSSST, sendo que o IAMCST representa apenas um terço de todos os eventos de SCA. O aumento no diagnóstico de IAMSSST é provavelmente reflexo testes diagnósticos mais precisos, como ensaios de troponina de alta sensibilidade (hsTn), assim como uma conscientização generalizada da sintomatologia da SCA. Além disso, a melhoria da sobrevivência após enfarte do miocárdio nos Estados Unidos se deve em parte a novas terapias medicamentosas e à intervenção coronária percutânea (ICP) que não estão rotineiramente disponíveis nos países em desenvolvimento¹⁸.

Nas últimas décadas, tem ocorrido uma tendência decrescente na doença arterial coronariana nos países desenvolvidos, com uma redução significativa no diagnóstico de IAMCST em comparação com IAMSSST. No mundo em desenvolvimento, devido à industrialização contínua e à rápida urbanização que promovem mudanças no estilo de vida e na dieta, bem como avanços farmacológicos, nota-se uma transição epidemiológica das doenças infecciosas e da fome como principais causas de morte para doenças não transmissíveis, como a doença cardíaca coronária (DCC). Observa-se que a reversão bem-sucedida nas taxas de mortalidade nos países ocidentais é resultado da identificação e redução de fatores de risco de doença arterial coronária (DAC), como hipertensão, abuso de tabaco e hiperlipidemia. Por outro lado, em muitos países em desenvolvimento a exposição a esses fatores de risco tem aumentado^{19,20}.

5. PATOGÊNESE

A SCA é constituída por uma cascata de eventos clínicos iniciados pela ruptura e trombose de uma placa coronariana aterosclerótica. Esses eventos podem levar à obstrução local da perfusão coronariana e à embolização distal do trombo. Eventualmente, esses eventos podem ocasionar necrose miocárdica e ao infarto. O trombo coronário não oclusivo é observado na angina instável ou no IAMSSST –agora agrupado como síndromes coronarianas agudas sem elevação do segmento ST (SCASEST). Desde o começo da idade adulta, ocorre um lento acúmulo de placa aterosclerótica. Geralmente, a disfunção endotelial das artérias coronárias inicia esta cascata de formação de placas^{21,22}.

Ross et al²³ descreveram esse processo como aquele que causa danos às células endoteliais, acompanhados por aumento do espessamento da íntima e permeabilidade endotelial, e leva à migração e proliferação de células lisas e células espumosas, que são em essência macrófagos contendo lipídios. Microscopicamente, as células espumosas são vistas como estrias de gordura na artéria coronária e sua formação leva à liberação de citocinas e à ativação de células T, seguida pela formação de placa que consiste em um núcleo necrótico e uma fina capa fibrosa com depósitos de cálcio. Esta série de eventos pode eventualmente causar ruptura da placa²⁴.

5.1 CAUSAS DA FORMAÇÃO DE PLACAS

A gênese da formação de placas resulta do acúmulo de lipoproteína de baixa densidade (LDL) oxidada, conhecida como a forma prejudicial de colesterol. Além do aumento do LDL, outros fatores de risco, incluindo tabagismo, hipertensão, diabetes mellitus e histórico familiar (predisposição genética) podem contribuir para a formação de placa²⁵.

5.2 LOCAIS DE FORMAÇÃO DE PLACAS

A aterosclerose ocorre em locais com baixa tensão de cisalhamento endotelial. Os mais suscetíveis são os pontos ramificados, incluindo as artérias coronárias, bifurcações carótidas, aorta descendente e abdominal. Essas áreas de alta suscetibilidade desenvolvem espessamento intimal. O acúmulo de LDL oxidado leva à expressão de moléculas de adesão e fatores de crescimento, como fatores estimuladores de colônias de macrófagos do músculo liso e das células endoteliais. Eventualmente, isso gera diferenciação de células monocíticas em macrófagos e células dendríticas, incluindo a ativação de certas células T-helper pró-inflamatórias, ampliando assim o processo²⁶.

5.3 CASCATA DE PLACAS EM DIREÇÃO À RUPTURA

Os macrófagos são pró-inflamatórios e secretam citocinas e enzimas inflamatórias que levam a modificações adicionais do LDL. Células espumosas de macrófagos estão presentes nas aortas da maioria das pessoas, incluindo aortas fetais. Geralmente, esta formação não progride mais, mas alguns pacientes com fatores de risco pré-existentes desenvolvem um acúmulo de material rico em lipídios na íntima. Consequentemente, isso resulta na formação de núcleo necrótico, provocada pela infiltração de macrófagos cheios de lipídios na parede íntima, além da falha dos mecanismos apoptóticos na remoção dos remanescentes fagocíticos das camadas íntimas coronárias²⁷.

Esse processo promove a formação de fibroateroma e angiogênese nas placas recém-desenvolvidas. Os vasos sanguíneos recém-formados dentro da placa não são estruturalmente resilientes e se rompem facilmente, expandindo o núcleo necrótico da placa. Eventualmente, a fibrose e a calcificação do tecido se desenvolvem em torno do núcleo necrótico, formando assim uma fina capa fibrosa que separa o núcleo necrótico cheio de lipídios do lúmen da artéria coronária²⁸.

5.4 RUPTURA DA PLACA

Tanto a ruptura da placa com trombose do lúmen quanto a erosão da placa são as principais responsáveis pelas SCA, incluindo IM com e sem supradesnivelamento do segmento ST. A oclusão é total e prolongada no primeiro e transitória e parcial no segundo. A fina capa fibrosa é altamente vulnerável e pode rachar, expondo o núcleo necrótico trombogênico ao sangue, levando à trombose. A trombose em placas leva à trombose luminal em uma pequena percentagem de pacientes, especialmente aqueles que já apresentam condições pró-trombóticas, como fumantes²⁹.

Fatores de risco – como tabagismo, diabetes mellitus e hiperlipidemia – aceleram e promovem esta via coronária trombogênica. A ruptura da placa pode ocorrer espontaneamente ou ser desencadeada por estresse emocional, esforço físico ou uso de cocaína. Outra via que pode levar à SCA é a embolização distal do trombo formado, causando isquemia miocárdica persistente apesar da intervenção. Além da ruptura de placa convencional e trombose, isquemia por oferta e demanda, embolização ou dissecação da artéria coronária, vasculite (por exemplo, vasculite de Takayasu), abuso de cocaína e trauma são outras causas de SCA, embora menos comuns³⁰.

5.5 EROSÃO DA PLACA

A ruptura da placa continua a ser a principal causa de trombose coronária. No entanto, em alguns pacientes, mesmo após uma pesquisa minuciosa, nenhuma placa rompida pode ser encontrada. A erosão superficial

da placa é agora observada com mais frequência – em até 25% dos pacientes em alguns estudos – e foi descrita na literatura^{31,32}, embora não seja totalmente compreendida. Ao contrário das lesões ateroscleróticas típicas que levam à ruptura da placa, os casos de erosão apresentam matriz extracelular abundante, como proteoglicanos e glicosaminoglicanos. O endotélio superficial sob o trombo geralmente está ausente e essas placas são pouco calcificadas. Considera-se que o vasoespasma coronário desempenhe um papel no dano endotelial e na trombose³³. Isso explica as lâminas internas intactas e o meio bem desenvolvido observado nos vasos vasoespásticos, ao contrário da parede íntima na ruptura da placa, que é fina, infiltrada por vários macrófagos e células musculares lisas pouco desenvolvidas³⁴.

5.6 SCASEST SEM OBSTRUÇÃO CORONARIANA

Também conhecido como IM tipo 2, devido ao desequilíbrio na perfusão coronariana (oferta) e na necessidade (demanda) de oxigênio do miocárdio. Apesar da ausência de ruptura de placa, há elevação dos biomarcadores cardíacos, atendendo assim a um dos critérios para SCA. Vários fatores causam esse fenômeno, que pode se apresentar simultaneamente com diminuição do suprimento sanguíneo miocárdico e aumento da demanda de oxigênio do tecido miocárdico³⁵.

6. DIAGNÓSTICO

Devido à elevada mortalidade e morbidade associada à SCASEST, é essencial que o diagnóstico seja rápido e preciso. O diagnóstico incorreto causa resultados adversos em 5% dos pacientes que recebem alta e geralmente acontece em pacientes com apresentação atípica, como ausência de dor torácica. Além disso, uma apresentação primária confusa, como náuseas e vômitos, pode levar a um diagnóstico incorreto, sendo uma apresentação mais comum em mulheres³⁶.

6.1 ANAMNESE

Os profissionais de saúde, incluindo enfermeiros de triagem, técnicos de emergência médica, médicos e especialistas, devem estar atentos às queixas típicas e atípicas dos pacientes com SCA. Eles devem ser questionados sobre a qualidade da dor no peito, se houver. Normalmente, os pacientes descrevem desconforto torácico subesternal com peso ou pressão. Além disso, devem ser questionados sobre a irradiação da dor. A dor típica irradia para o pescoço, ombro, mandíbula ou braço – mais comumente o braço esquerdo³⁷.

Finalmente, deve-se perguntar aos pacientes se alguma coisa melhora ou piora a dor. A verdadeira dor cardíaca piora com o esforço e

melhora com o repouso ou com nitratos. Os sintomas associados podem aumentar a probabilidade de SCA, incluindo falta de ar, náusea, síncope ou tontura. Para evitar o subdiagnóstico ou o sobrediagnóstico da SCA com seu alto risco de mortalidade associado e desperdício de recursos, é importante ter em mente outras causas potenciais de sintomas semelhantes³⁸.

6.2 FATORES E PONTUAÇÕES DE RISCO

Ao obter um histórico clínico, certos fatores de risco são considerados muito importantes. Eles incluem o histórico de DAC do paciente, doença cerebrovascular preexistente ou doença vascular periférica. Pacientes com diagnóstico prévio de DAC devem ser questionados se os sintomas se assemelham aos episódios de dor torácica cardíaca que sofreram. Após a apresentação, perguntas sobre fatores de risco clássicos como idade (homens ≥ 55 e mulheres ≥ 65), diabetes, tabagismo, hipertensão, hiperlipidemia e histórico familiar de doença coronariana precoce devem ser feitas para calcular um escore de risco necessário para orientar a terapia³⁹.

Um exemplo é a pontuação de risco TIMI, composta por 7 indicadores de risco classificados na apresentação do paciente. O risco de IM recorrente, isquemia grave ou morte (desfechos) cresce à medida que a pontuação aumenta. Pacientes com escore de risco TIMI 0 e troponina cardíaca de alta sensibilidade normal 2 horas após a apresentação apresentam valor preditivo negativo $>99\%$ em 30 dias para SCA, desde que tenham um ECG normal⁴⁰.

Pontuação de risco TIMI para AI/ IAMSSST

Fator de risco clínico (1 ponto para cada item válido):

- Idade ≥ 65 anos
- Estenose coronária prévia $>50\%$
- 3 ou mais fatores de risco convencionais para DAC (idade, sexo masculino, histórico familiar, tabagismo, diabetes, hipertensão, dislipidemia, obesidade)
- Angina grave (≥ 2 episódios em 24 horas).
- Uso de aspirina nos últimos 7 dias Desvio do segmento ST $> 0,5$ mm (depressão/elevação persistente)
- Aumento de biomarcadores cardíacos

6.3 EXAME FÍSICO

Embora os achados do exame físico geralmente não sejam específicos para o diagnóstico de SCA, a avaliação cuidadosa do paciente é fundamental para avaliação imediata do risco, reconhecimento do colapso hemodinâmico iminente e identificação de complicações mecânicas do infarto do miocárdio. Taquicardia, pressão de pulso estreita, hipotensão e sinais de congestão (por exemplo, edema pulmonar) ou perfusão inadequada (como extremidades frias) são todos indicadores de alto risco clínico. Nesse caso, a

classificação Killip estratifica pacientes com SCA com base no grau de insuficiência cardíaca clínica, variando de nenhuma evidência de congestão (Classe I) a choque cardiogênico (Classe IV), e prediz fortemente a mortalidade⁴¹.

As complicações mecânicas do IM são tipicamente acompanhadas por deterioração hemodinâmica abrupta, juntamente com um sopro holossistólico alto na região paraesternal esquerda no caso de ruptura aguda do septo ventricular, um sopro sistólico muitas vezes suave no caso de regurgitação mitral aguda e sinais de tamponamento no caso de ruptura da parede livre⁴².

7. AVALIAÇÃO E TRATAMENTO

A avaliação de suspeitas de SCA é um desafio, dada a sensibilidade temporal, a patologia subjacente potencialmente fatal e, muitas vezes, os resultados inespecíficos na avaliação inicial. O ECG na SCASEST pode mostrar inversões da onda T ou depressões do segmento ST, mas esses achados geralmente estão ausentes e não são necessários para o diagnóstico. A concentração elevada de um marcador circulante de necrose miocárdica, como a troponina I ou T cardíaca (cTnI ou cTnT) ou a banda semicárdica de creatina quinase (CK-MB), diferencia o IAMSSST da AI e é tipicamente marcada por um aumento precoce, pico e depois queda na concentração de biomarcador⁴³.

7.1 ENSAIOS DE TROPONINA DE ALTA SENSIBILIDADE

Os ensaios de cTn são sensíveis e razoavelmente específicos e, portanto, são preferidos a outros biomarcadores, incluindo CK-MB, para o diagnóstico de IAMSSST. Os ensaios de hsTn melhoraram as características do teste em relação aos ensaios de cTn padrão e são mais sensíveis logo após os sintomas início, permitindo a adoção dos chamados algoritmos de tratamento de exclusão rápida. Esses algoritmos se baseiam na medição de hsTn na apresentação (0 h) e em um segundo momento 1–3 h depois, com atenção tanto à concentração absoluta quanto à magnitude da mudança entre as amostras. Com base nesses critérios, os pacientes podem ser excluídos de ter IAMSSST – com taxas muito baixas de eventos cardiovasculares adversos maiores (MACE) em 30 dias e tratados adequadamente – ou se encaixarem em um grupo intermediário onde observação e investigação adicionais podem ser justificadas com base na avaliação clínica geral. Um algoritmo de 0 h/1 h é endossado pelas diretrizes ESC de 2020⁴⁴.

7.2 ANGIOGRAFIA CORONÁRIA NA SCASEST

A terapêutica imediata para doentes com SCASEST inclui a administração de uma dose de ataque de aspirina e anticoagulação

sistêmica. O momento ideal para a cateterização continua a ser debatido. A estratificação de risco clínico é o principal determinante do momento, com pacientes de risco muito alto – como instabilidade hemodinâmica, desconforto torácico refratário, arritmia com risco de vida – que justificam angiografia emergente (<2 h); pacientes de alto risco, submetidos a cateterismo em até 24 horas, e pacientes de baixo risco, submetidos a estratégia invasiva seletiva⁴⁴.

Evidências crescentes, como o ensaio VERDICT⁴⁵, reforçaram a importância do cateterismo precoce nos pacientes de maior risco e geralmente apoiam a segurança do cateterismo tardio em pacientes de baixo risco. O pré-tratamento com inibidor P2Y12 antes do cateterismo é agora recomendado como estratégia de rotina em pacientes com SCASEST e como estratégia invasiva precoce planejada⁴⁴. A avaliação anatômica não invasiva por meio de angiografia por tomografia computadorizada coronariana (TCC) pode ser expandida no futuro⁴⁶.

7.3 TERAPIA ANTIPLAQUETÁRIA

A terapia antiplaquetária é um componente crítico na fase aguda das SCA, bem como na prevenção secundária após a estabilização. Ensaio randomizados anteriores demonstraram que o tratamento com aspirina mais um inibidor P2Y12 – por pelo menos 12 meses após SCA – reduz eventos isquêmicos, com benefício adicional observado com os inibidores P2Y12 de 3ª geração, ticagrelor e prasugrel, em comparação com clopidogrel. Essas reduções nos acontecimentos isquêmicos têm o custo de um aumento da hemorragia, mas com um resultado global favorável nos ensaios principais^{49,50}. Por isso, a terapia antiplaquetária tem sido normalmente recomendada durante 12 meses após SCA em pacientes que não cumprem os critérios de elevado risco hemorrágico, sendo o ticagrelor e o prasugrel geralmente preferidos ao clopidogrel. A abordagem à terapêutica antiplaquetária no cenário da SCA está evoluindo. As principais áreas de novos dados clinicamente relevantes são⁵¹:

- 1) escolha do agente;
- 2) interrupção precoce da aspirina; e
- 3) estratégia em pacientes com indicação de anticoagulante.

7.3.1 Escolha do antagonista P2Y12

Os grandes ensaios randomizados que avaliaram o prasugrel (TRITON-TIMI 38)⁴⁹ e o ticagrelor (PLATO)⁵⁰ em SCA compararam cada agente com o clopidogrel. Até recentemente, havia poucos dados de ensaios randomizados comparando os inibidores P2Y12 de 3ª geração entre si. O ensaio ISAR-REACT⁵¹ – que promoveu uma comparação randomizada e aberta de prasugrel versus ticagrelor em 4.018 pacientes com SCA e uma estratégia invasiva planejada – fornece a única grande comparação

randomizada desses agentes. Houve uma taxa mais alta do desfecho primário composto (morte, IM ou acidente vascular cerebral) em 1 ano entre pacientes randomizados para ticagrelor, sem diferença significativa em sangramentos maiores. Porém, houve limitações críticas neste estudo, incluindo um desenho aberto e perda frequente de acompanhamento.

No entanto, as diretrizes de SCASEST de 2020 da ESC fornecem uma recomendação de Classe IIa, nível de evidência B, para prasugrel em vez de ticagrelor em pacientes com SCASEST submetidos a ICP e que são elegíveis para prasugrel, ou seja, sem acidente vascular cerebral prévio ou ataque isquêmico transitório. Essas diretrizes, no entanto, não recomendam a carga rotineira do inibidor P2Y12 antes do cateterismo, independentemente do agente escolhido, em pacientes com SCASEST planejados para uma estratégia invasiva. O inibidor P2Y12 intravenoso cangrelor é uma opção adicional na fase aguda para pacientes submetidos a ICP que não foram pré-tratados com um inibidor oral de P2Y12 e não estão recebendo um inibidor da glicoproteína IIb/IIIa. A utilidade potencial dos testes genéticos ou de função plaquetária para orientar a escolha do inibidor de P2Y12 também tem sido um tópico de interesse renovado⁴⁴.

O clopidogrel é um pró-fármaco que requer biotransformação pela enzima hepática CYP450 no seu metabolito ativo. Variações no locus CYP2C19 impactam o metabolismo do clopidogrel, sendo estabelecido há mais de uma década que os portadores de perda de função do CYP2C19 tratados com clopidogrel após SCA apresentam maior risco de MACE do que os pacientes com metabolismo típico do clopidogrel. Porém, as estratégias de tratamento guiadas pelo genótipo e pela função plaquetária não encontraram ampla aceitação clínica ou foram apoiadas apenas pelo julgamento clínico nas principais diretrizes da sociedade. Com isso, a avaliação clínica do risco isquêmico e hemorrágico continua a ser a base da seleção do agente⁵².

Esta questão foi avaliada no estudo POPular Genetics⁵³. Entre 2.488 pacientes submetidos a ICP primária para IAMCSST, uma estratégia guiada por genótipo com redução para clopidogrel em indivíduos sem perda de função dos alelos CYP2C19 não foi inferior à terapia padrão para resultados isquêmicos e tiveram uma taxa de sangramento significativamente menor. Por outro lado, no estudo TAILOR-PCI⁵⁴, com 5.302 pacientes submetidos a ICP para SCA ou doença coronariana estável, uma estratégia de teste genético no local de atendimento não teve efeito sobre os resultados clínicos em 12 meses. Esse é um tópico de grande interesse atual e outras evidências combinadas com a evolução nos testes genéticos ou de função plaquetária no local de atendimento podem levar a estratégias de inibição plaquetária guiadas clinicamente validadas no futuro⁵⁵.

7.4 INTERRUPTÃO PRECOCE DA ASPIRINA

Vários estudos investigaram a interrupção precoce da aspirina após ICP. O ensaio TWILIGHT⁵⁶ randomizou 7.119 pacientes – 65% com SCASEST – que foram submetidos a ICP, seguida de 3 meses de tratamento com aspirina e ticagrelor para monoterapia com ticagrelor ou para terapia antiplaquetária continuada com aspirina e ticagrelor. Os pacientes designados para monoterapia com ticagrelor tiveram taxas mais baixas em 1 ano do desfecho primário de sangramento. Não houve diferença nas taxas de eventos isquêmicos, como IM e acidente vascular cerebral, entre os braços de tratamento, embora o estudo não tivesse poder para avaliar esses resultados.

Embora TWILIGHT⁵⁶ e outros estudos relacionados^{57,58} tenham tido pouco poder individual para estudar o efeito da descontinuação precoce da aspirina em eventos isquêmicos, uma meta-análise incluindo dados de mais de 32.000 pacientes não encontrou risco aumentado de MACE com a descontinuação precoce da aspirina, inclusive nos 16 898 pacientes com SCA⁵⁹.

Os ensaios de interrupção precoce da aspirina, no entanto, não foram projetados para avaliar o efeito dessas estratégias nos desfechos que os medicamentos pretendem influenciar – como, por exemplo, infarto do miocárdio, stent, trombose, acidente vascular cerebral – e ainda há pouca informação disponível para além de 1 ano. Além disso, conciliar esses achados com estudos anteriores que mostram benefício com ticagrelor, prasugrel ou clopidogrel de duração prolongada (>12 meses), assim como a terapia com aspirina, não é simples. Os dados dos ensaios em conjunto sugerem que pode não haver um risco isquêmico importante na maioria dos doentes com uma estratégia de redução da escalada para monoterapia com inibidor P2Y12 após 3 meses de terapia antiplaquetária e as diretrizes mais recentes sobre SCASEST permitem considerar essa estratégia em doentes com alto risco de sangramento⁴⁴.

Embora existam dados escassos até o momento, uma estratégia de terapia antiplaquetária única precoce (SAPT) apenas com aspirina em vez de um inibidor P2Y12 pode ser considerada em alguns pacientes. No estudo MASTER DAPT⁶⁰, realizado com 4.434 pacientes com alto risco de sangramento, submetidos a ICP com stents farmacológicos, foi observado que um mês de terapia antiplaquetária não foi inferior a pelo menos 3 meses de terapia antiplaquetária em relação aos eventos clínicos adversos. Aproximadamente 30% dos pacientes no braço terapia antiplaquetária foram tratados apenas com aspirina após 1 mês de terapia.

7.5 TERAPIA ANTICOAGULANTE CONCOMITANTE

Aproximadamente 8 a 10% dos pacientes submetidos a ICP apresentam fibrilação atrial ou outra indicação de anticoagulante oral⁶¹. O uso

de terapia antitrombótica tripla na forma de terapia antiplaquetária mais um anticoagulante oral gerou preocupação pelo risco excessivo de sangramento nestes pacientes. Vários ensaios testaram diversas estratégias de terapia antitrombótica dupla versus tripla, a maioria das quais incorporaram comparações assimétricas, como, por exemplo, um regime de terapia antitrombótica dupla baseada em anticoagulante oral direto (DOAC) versus terapia antitrombótica tripla baseada em varfarina⁶²⁻⁶⁴.

Uma meta-análise desses ensaios randomizados encontrou taxas mais baixas de sangramento com terapia antitrombótica dupla DOAC do que com agonista de vitamina K triplo terapia antitrombótica, mas com taxas numericamente maiores de IM e trombose de stent sem significância estatística⁶⁴. Uma comparação aleatória única, grande e simétrica entre um DOAC (apixabana) e um agonista da vitamina K nesse cenário encontrou taxas mais baixas de sangramento com o DOAC⁶¹. As diretrizes ESC, nesse caso, recomendam 1 semana de terapia antitrombótica tripla (ou até a alta hospitalar) como estratégia padrão seguida por terapia antitrombótica dupla com um DOAC mais inibidor P2Y12 (normalmente clopidogrel) até 1 ano, momento em que a monoterapia com DOAC pode ser considerada. A duração da terapia antitrombótica tripla pode ser estendida para 1 mês em pacientes com alta isquemia risco e risco de sangramento aceitável⁴⁴.

7.6 MUDANÇAS NO ESTILO DE VIDA

Além da farmacoterapia, uma parte importante da prevenção secundária em pacientes com SCASEST são as mudanças no estilo de vida. Nesse caso, é relevante discutir em profundidade as escolhas de estilo de vida saudável e as modificações dos fatores de risco, incluindo dietas com baixo teor de colesterol e planos de cessação do tabagismo. Também é essencial incentivar a atividade física de forma estruturada, com, por exemplo, a introdução de programas de reabilitação cardíaca, redução de peso, controle de glicemia e da pressão arterial⁶⁵.

7.7 PRÁTICA DE EXERCÍCIOS FÍSICOS

Pacientes com SCASEST devem ser encaminhados para um programa abrangente de reabilitação cardiovascular antes da alta hospitalar ou durante a primeira consulta ambulatorial. Esses programas fornecem educação, melhoram o exercício regular, monitoram os fatores de risco e abordam a modificação do estilo de vida. O exercício aeróbico nas primeiras semanas pode ser aumentado para o treinamento de resistência nas semanas seguintes. Um dado importante é que, durante a reconciliação da medicação na alta, os anti-inflamatórios não esteroides (AINEs) não seletivos devem ser evitados, assim como os inibidores seletivos da COX-2 em pacientes após evento de SCASEST. Estudos demonstraram um aumento no

risco cardiovascular, especialmente em pacientes com doenças cardiovasculares^{66,67}.

REFERÊNCIAS

1. Heberden W. Some account of a disorder of the breast. *Med Trans R Coll Physicians Lond.* 1772;2:59-67.
2. Osler W. The Lumleian lectures on angina pectoris. *Lancet.* 1910;1:697-701.
3. Wood P. Therapeutic applications of anticoagulants. *Trans Med Soc London.* 1948;13:80-85.
4. Morris DC. Chest pain in patients with myocardial infarction. In Hurst JW, Morris DC (eds): *Chest Pain.* Armonk, NY, Futura. 2001:275-285.
5. Fuster V, Steele PM, Chesebro JH. Role of platelets and thrombosis in coronary atherosclerotic disease and sudden death. *J Am Coll Cardiol.* 1985;5:175B-184B.
6. Braunwald E. Unstable angina. A classification. *Circulation.* 1989;80:410-414.
7. Anderson JL, Adams CD, Antman EM, et al. ACC/AHA 2007 guidelines for the management of patients with unstable angina/non-ST-elevation myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol.* 2007;50:e1-e157.
8. Braunwald E. Unstable angina: An etiologic approach to management. *Circulation.* 1998;98:2219-2222.
9. Braunwald E, Mark DB, Jones RH, et al. Unstable Angina: Diagnosis and Management. Clinical Practice Guideline, no. 10 (AHCPR Publ. No. 94-0602). Rockville, Md, U.S. Department of Health and Human Services, Agency for Health Care Policy and Research and the National Heart, Lung, and Blood Institute, U.S. Public Health Service. 1994.
10. Hamm CW, Ravkilde J, Gerhardt W, et al: The prognostic value of serum troponin T in unstable angina. *N Engl J Med.* 1992;327:146-150.

11. Hurst JW. Chest pain in patients with angina pectoris. In Hurst JW, Morris DC (eds): Chest Pain. Armonk, NY, Futura. 2001; 249-274.
12. Swap CJ, Nagurney JT. Value and limitations of chest pain history in the evaluation of patients with suspected acute coronary syndromes. JAMA. 2005;294:2623-2629.
13. Cannon CP, Braunwald E. Unstable angina and non-ST elevation myocardial infarction. In Libby P, Bonow RO, Mann DL, Zipes D (eds): Braunwald's Heart Disease, 8th ed. Philadelphia, Saunders Elsevier. 2008;1319-1343.
14. Sheifer SE, Gersh BJ, Yanez ND III, et al. Prevalence, predisposing factors, and prognosis of clinically unrecognized myocardial infarction in the elderly. J Am Coll Cardiol. 2000;35:119-120.
15. Nichols M, Townsend N, Scarborough P, Rayner M. Cardiovascular disease in Europe 2014: epidemiological update. European Heart Journal. 2014;35(42):2950-9.
16. Peterson ED, Roe MT, Mulgund J, DeLong ER, Lytle BL, Brindis RG, et al. Association between hospital process performance and outcomes among patients with acute coronary syndromes. JAMA. 2006;295(16):1912-20.
17. Roth GA, Huffman MD, Moran AE, Feigin V, Mensah GA, Naghavi M, et al. Global and regional patterns in cardiovascular mortality from 1990 to 2013. Circulation. 2015;132(17):1667-78.
18. Jafary FH, Arham AZ, Waqar F, Raza A, Ahmed H. Survival of patients receiving fibrinolytic therapy for acute ST-segment elevation myocardial infarction in a developing country - patient characteristics and predictors of mortality. Journal of Thrombosis and Thrombolysis. 2008;26(2):147-9.
19. Rogers WJ, Frederick PD, Stoehr E, Canto JG, Ornato JP, Gibson CM, et al. Trends in presenting characteristics and hospital mortality among patients with ST elevation and non-ST elevation myocardial infarction in the National Registry of Myocardial Infarction from 1990 to 2006. American Heart Journal. 2008;156(6):1026-34.

20. Okrainec K, Banerjee DK, Eisenberg MJ. Coronary artery disease in the developing world. *American Heart Journal*. 2004;148(1):7-15.
21. Braunwald E. Unstable angina and non-ST elevation myocardial infarction. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 2012;185(9):924-32.
22. Srikanth S, Ambrose JA. Pathophysiology of coronary thrombus formation and adverse consequences of thrombus during PCI. *Current cardiology reviews*. 2012;8(3):168-76.
23. Ross R. Atherosclerosis--an inflammatory disease. *The New England Journal of Medicine*. 1999;340(2):115-26.
24. Bentzon JF, Otsuka F, Virmani R, Falk E. Mechanisms of plaque formation and rupture. *Circulation Research*. 2014;114(12):1852-66.
25. Steinberg D, Glass CK, Witztum JL. Evidence mandating earlier and more aggressive treatment of hypercholesterolemia. *Circulation*. 2008;118(6):672-7.
26. Yang J, Zhang L, Yu C, Yang XF, Wang H. Monocyte and macrophage differentiation: circulation inflammatory monocyte as biomarker for inflammatory diseases. *Biomarker Research*. 2014;2(1):1.
27. Galkina E, Ley K. Immune and inflammatory mechanisms of atherosclerosis. *Annual Review of Immunology*. 2009;27:165-97.
28. Virmani R, Kolodgie FD, Burke AP, Farb A, Schwartz SM. Lessons from sudden coronary death: a comprehensive morphological classification scheme for atherosclerotic lesions. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*. 2000;20(5):1262-75.
29. Kolodgie FD, Burke AP, Farb A, Gold HK, Yuan J, Narula J, et al. The thin-cap fibroatheroma: a type of vulnerable plaque: the major precursor lesion to acute coronary syndromes. *Current Opinion in Cardiology*. 2001;16(5):285-92.
30. Mittleman MA, Mostofsky E. Physical, psychological and chemical triggers of acute cardiovascular events. *Circulation*. 2011;124(3):346-54.

31. Jia H, Abtahian F, Aguirre AD, Lee S, Chia S, Lowe H, et al. In vivo diagnosis of plaque erosion and calcified nodule in patients with acute coronary syndrome by intravascular optical coherence tomography. *Journal of the American College of Cardiology*. 2013;62(19):1748-58.
32. Libby P, Pasterkamp G. Requiem for the 'vulnerable plaque'. *European Heart Journal*. 2015;36(43):2984-7.
33. Hao H, Gabbiani G, Camenzind E, Bacchetta M, Virmani R, Bochaton-Piallat ML. Phenotypic modulation of intima and media smooth muscle cells in fatal cases of coronary artery lesion. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology*. 2006;26(2):326-32.
34. Stary HC. Natural history and histological classification of atherosclerotic lesions: an update. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*. 2000;20(5):1177-8.
35. Saaby L, Poulsen TS, Hosbond S, Larsen TB, Pyndt Diederichsen AC, Hallas J, et al. Classification of Myocardial Infarction: Frequency and Features of Type 2 Myocardial Infarction. *The American Journal of Medicine*. 2013;126(9):789-97.
36. Douglas PS, Ginsburg GS. The evaluation of chest pain in women. *The New England Journal of Medicine*. 1996;334(20):1311-5.
37. Pope JH, Aufderheide TP, Ruthazer R, Woolard RH, Feldman JA, Beshansky JR, et al. Missed diagnoses of acute cardiac ischemia in the emergency department. *The New England Journal of Medicine*. 2000;342(16):1163-70.
38. Abidov A, Rozanski A, Hachamovitch R, Hayes SW, Aboul-Enein F, Cohen I, et al. Prognostic significance of dyspnea in patients referred for cardiac stress testing. *The New England Journal of Medicine*. 2005;353(18):1889-98.
39. Antman EM, Cohen M, Bernink PJ, McCabe CH, Horacek T, Papuchis G, et al. The TIMI risk score for unstable angina/non-ST elevation MI: A method for prognostication and therapeutic decision making. *JAMA*. 2000;284(7):835-42.

40. Pollack CV, Jr., Sites FD, Shofer FS, Sease KL, Hollander JE. Application of the TIMI risk score for unstable angina and non-ST elevation acute coronary syndrome to an unselected emergency department chest pain population. *Academic Emergency Medicine: Official Journal of the Society for Academic Emergency Medicine*. 2006;13(1):13-8.
41. Killip T, Kimball JT. Treatment of myocardial infarction in a coronary care unit. A two year experience with 250 patients. *Am J Cardiol*. 1967; 20: 457–64.
42. Zeymer U, Bueno H, Granger CB, et al. Acute Cardiovascular Care Association position statement for the diagnosis and treatment of patients with acute myocardial infarction complicated by cardiogenic shock: a document of the Acute Cardiovascular Care Association of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care*. 2020; 9: 183–97.
43. Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, et al. Fourth universal definition of myocardial infarction (2018). *Circulation* 2018; 138: e618–51.
44. Collet JP, Thiele H, Barbato E, et al. 2020 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. *Eur Heart J* 2021; 42: 1289–367.
45. Kofoed KF, Kelbaek H, Hansen PR, et al. Early versus standard care invasive examination and treatment of patients with non-st-segment elevation acute coronary syndrome. *Circulation* 2018; 138: 2741–50.
46. Linde JJ, Kelbaek H, Hansen TF, et al. Coronary CT Angiography in patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndrome. *J Am Coll Cardiol* 2020; 75: 453–63.
47. Park DW, Clare RM, Schulte PJ, et al. Extent, location, and clinical significance of non-infarct-related coronary artery disease among patients with ST-elevation myocardial infarction. *JAMA* 2014; 312: 2019–27.
48. Mehta SR, Wood DA, Storey RF, et al. Complete revascularization with multivessel PCI for myocardial infarction. *N Engl J Med* 2019; 381: 1411–21.

49. Wiviott SD, Braunwald E, McCabe CH, et al. Prasugrel versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2007; 357: 2001–15.
50. Wallentin L, Becker RC, Budaj A, et al. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2009; 361: 1045–57.
51. Schupke S, Neumann FJ, Menichelli M, et al. Ticagrelor or prasugrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2019; 381: 1524–34.
52. Mega JL, Simon T, Collet JP, et al. Reduced-function CYP2C19 genotype and risk of adverse clinical outcomes among patients treated with clopidogrel predominantly for PCI: a meta-analysis. *JAMA* 2010; 304: 1821–30.
53. Gimbel M, Qaderdan K, Willemsen L, et al. Clopidogrel versus ticagrelor or prasugrel in patients aged 70 years or older with non-ST-elevation acute coronary syndrome (POPular AGE): the randomised, open-label, non-inferiority trial. *Lancet* 2020; 395: 1374–81.
54. Pereira NL, Farkouh ME, So D, et al. Effect of genotype-guided oral p2y12 inhibitor selection vs conventional clopidogrel therapy on ischemic outcomes after percutaneous coronary intervention: the TAILOR-PCI randomized clinical trial. *JAMA* 2020; 324: 761–71.
55. Galli M, Benenati S, Capodanno D, et al. Guided versus standard antiplatelet therapy in patients undergoing percutaneous coronary intervention: a systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2021; 397: 1470–83.
56. Mehran R, Baber U, Sharma SK, Cohen DJ, Angiolillo DJ, Briguori C, et al. Ticagrelor with or without aspirin in high-risk patients after PCI. *N Engl J Med* 2019; 381: 1524–34.
57. Watanabe H, Domei T, Morimoto T, et al. Effect of 1-month dual antiplatelet therapy followed by clopidogrel vs 12-month dual antiplatelet therapy on cardiovascular and bleeding events in patients receiving PCI: the STOPDAPT-2 randomized clinical trial. *JAMA* 2019; 321: 2414–27.
58. Kim BK, Hong SJ, Cho YH, et al. Effect of ticagrelor monotherapy vs ticagrelor with aspirin on major bleeding and cardiovascular events in patients

with acute coronary syndrome: the TICO randomized clinical trial. *JAMA* 2020; 323: 2407–16.

59. O'Donoghue ML, Murphy SA, Sabatine MS. The safety and efficacy of aspirin discontinuation on a background of a P2Y12 inhibitor in patients after percutaneous coronary intervention: a systematic review and meta-analysis. *Circulation* 2020; 142: 538–45.

60. Valgimigli M, Frigoli E, Heg D, et al. Dual antiplatelet therapy after PCI in patients at high bleeding risk. *N Engl J Med* 2021; 385: 1643–55.

61. Lopes RD, Heizer G, Aronson R, et al. Antithrombotic therapy after acute coronary syndrome or PCI in atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2019; 385: 1643–55.

62. Cannon CP, Bhatt DL, Oldgren J, et al. Dual antithrombotic therapy with dabigatran after PCI in atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2017; 377: 1513–24.

63. Gibson CM, Mehran R, Bode C, et al. Prevention of bleeding in patients with atrial fibrillation undergoing PCI. *N Engl J Med* 2016; 375: 2423–34.

64. Vranckx P, Valgimigli M, Eckardt L, et al. Edoxaban-based versus vitamin K antagonist-based antithrombotic regimen after successful coronary stenting in patients with atrial fibrillation (ENTRUST-AF PCI): a randomised, open-label, phase 3b trial. *Lancet* 2019; 394: 1335–43.

65. Balady GJ, Williams MA, Ades PA, Bittner V, Comoss P, Foody JM, et al. Core components of cardiac rehabilitation/secondary prevention programs: 2007 update: a scientific statement from the American Heart Association Exercise, Cardiac Rehabilitation, and Prevention Committee, the Council on Clinical Cardiology; the Councils on Cardiovascular Nursing, Epidemiology and Prevention, and Nutrition, Physical Activity, and Metabolism; and the American Association of Cardiovascular and Pulmonary Rehabilitation. *Circulation*. 2007;115(20):2675-82.

66. McGettigan P, Henry D. Cardiovascular risk and inhibition of cyclooxygenase: a systematic review of the observational studies of selective and nonselective inhibitors of cyclooxygenase 2. *Jama*. 2006;296(13):1633-44.

67. Gislason GH, Jacobsen S, Rasmussen JN, Rasmussen S, Buch P, Friberg J, et al. Risk of death or reinfarction associated with the use of selective cyclooxygenase-2 inhibitors and nonselective nonsteroidal antiinflammatory drugs after acute myocardial infarction. *Circulation*. 2006;113(25):2906-13.

CAPÍTULO 11

A ASSOCIAÇÃO ESTABELECIDADA ENTRE O DIAGNÓSTICO DE DIABETES MELLITUS E O RISCO AUMENTADO DE COMPLICAÇÕES MACRO E MICROVASCULARES

Arthur Felipe Giambona Rente;
Claudina Mendes Horevicht;
Deise Auxiliadora de Freitas Rocha;
Gabriel Mendes Horevicht Laporte Mascarenhas;
Herbert Gonçalves Krettli;
Joel Ladislau de Melo Sousa;
José Bernardes Netto;
Leonardo Nicioli Bertucci

RESUMO

O diabetes mellitus e as suas complicações estão se tornando a causa mais significativa de morbidade e mortalidade no mundo. Distúrbio metabólico caracterizado por hiperglicemia, na qual a glicose é subutilizada devido a defeitos na secreção de insulina, na ação da insulina ou em ambos, o diabetes mellitus tem várias complicações que impactam negativamente a qualidade de vida dos acometidos. Adultos com diabetes têm risco cardiovascular 2 a 4 vezes maior em comparação a adultos sem diabetes, e esse risco aumenta com a piora do controle glicêmico. O diabetes tem sido associado ao aumento de 75% na taxa de mortalidade, sendo as doenças cardiovasculares responsáveis por esse resultado. As complicações macrovasculares e microvasculares relacionadas com o diabetes, incluindo doença coronária, doença cerebrovascular, insuficiência cardíaca, doença vascular periférica, doença renal crônica, retinopatia diabética e neuropatia autonômica cardiovascular, promovem a diminuição da qualidade de vida, incapacidade e morte prematura associadas ao diabetes. Dado o impacto clínico substancial do diabetes como fator de risco cardiovascular, tem havido um foco crescente nas complicações relacionadas com essa doença nos últimos anos.

PALAVRAS-CHAVE: Diabetes mellitus. Complicações do diabetes. Diabetes mellitus tipo 2. Angiopatas diabéticas. Doenças cardiovasculares.

1. INTRODUÇÃO

O diabetes mellitus é um distúrbio metabólico multifacetado e generalizado, que prejudica a capacidade de o corpo regular os níveis de glicose no sangue. É essencialmente definido pela hiperglicemia crônica, que se refere a níveis elevados de glicose na corrente sanguínea que ultrapassam os limites fisiológicos normais. A desregulação metabólica ocorre devido à produção insuficiente de insulina, hormônio essencial para a captação e utilização da glicose, e à capacidade de resposta prejudicada dos tecidos do corpo à insulina. Existem duas classificações principais de diabetes mellitus, nomeadamente Tipo 1 e Tipo 2. Cada classificação tem fundamentos fisiopatológicos, fatores de risco e manifestações clínicas únicos, sendo:^{1,2}

Diabetes mellitus tipo 1 (DM1) – trata-se de um ataque autoimune dependente de insulina ou diabetes de início juvenil. Essa condição é caracterizada pela destruição autoimune das células beta pancreáticas, as células especializadas responsáveis pela produção de insulina. O ataque imunomediado provoca uma falta completa de insulina, resultando numa elevada dependência da insulina externa para regular os níveis de açúcar no sangue. A diabetes tipo 1 se manifesta cedo na vida, frequentemente durante a infância ou adolescência. Porém, tem potencial para se desenvolver a qualquer momento. A causa precisa desta resposta autoimune é atualmente desconhecida. A predisposição genética e os fatores ambientais são considerados fatores contribuintes significativos^{3,4}.

Diabetes mellitus tipo 2 (DM2) – o diabetes tipo 2, por outro lado, distingue-se por um conjunto distinto de perturbações metabólicas. Essa condição é comumente conhecida como diabetes não dependente de insulina ou diabetes com início na idade adulta. Sua incidência entre os indivíduos mais jovens, no entanto, tem aumentado significativamente nos últimos anos. A resistência à insulina é uma característica definidora do DM2, em que as células do corpo não respondem adequadamente aos sinais da insulina, resultando em absorção prejudicada de glicose⁵. Além disso, o pâncreas pode enfrentar um declínio gradual na sua capacidade de produzir uma quantidade adequada de insulina, levando a um estado de relativa deficiência de insulina. O início do DM2 está intrinsecamente relacionado a uma interação multifacetada de elementos genéticos, ambientais e de estilo de vida, incluindo obesidade, hábitos sedentários e preferências alimentares⁶.

2. PREVALÊNCIA E INCIDÊNCIA GLOBAL

As taxas de prevalência e incidência de diabetes aumentaram significativamente, transformando-a de uma condição relativamente rara numa pandemia global de grande preocupação. O aumento contínuo de casos de diabetes estabeleceu a doença como um problema significativo de saúde pública em quase todas as regiões. Com base em estimativas recentes, a população global de indivíduos com diabetes é de aproximadamente 463 milhões – um número que está aumentando

constantemente. Com base nas tendências atuais, prevê-se que a prevalência de casos de diabetes poderá ultrapassar os 700 milhões até 2045. As estatísticas reforçam a importância de compreender os mecanismos que contribuem para a epidemia de diabetes e o amplo impacto que a doença causa nos sistemas de saúde e nas economias⁷.

Embora a diabetes afete principalmente os adultos, há uma mudança notável no panorama demográfico, uma vez que existe uma tendência preocupante de aumento das taxas de diabetes entre as populações mais jovens. No passado, o DM1 era reconhecido como uma condição diagnosticada na população pediátrica, levando à sua designação alternativa como diabetes de início juvenil. Porém, a classificação do DM2 em crianças e adolescentes é desafiada pela sua ocorrência crescente, muitas vezes associada à obesidade e comportamentos sedentários⁸.

O limite que separa essas duas classificações da doença está a se tornado cada vez menos distinto, o que indica a evolução da epidemiologia da diabetes. O núcleo do DM1 e DM2 envolve mecanismos fisiopatológicos que perturbam a homeostase da glicose. O evento central no DM1 é a destruição autoimune das células beta pancreáticas. Considera-se que o ataque persistente iniciado pelo sistema imunológico decorra de predisposição genética e de estímulos ambientais, como infecções virais. Quando um número significativo de células beta é destruído, há uma redução substancial na produção de insulina, levando à hiperglicemia⁹.

Uma interação complexa de vários fatores caracteriza o DM2. A resistência à insulina, que se manifesta principalmente nos músculos, no fígado e tecido adiposo, desempenha um papel central na sua patogênese. Essa resistência resulta de uma intrincada rede de eventos moleculares, envolvendo vias de sinalização anormais, mecanismos inflamatórios e alterações no metabolismo lipídico¹⁰. Em resposta à resistência à insulina, o pâncreas inicialmente aumenta a produção de insulina, resultando na condição conhecida como hiperinsulinemia. Com o tempo, pode haver um declínio na função das células beta, resultando em uma deficiência relativa de insulina. O tecido adiposo disfuncional também desempenha um papel na fisiopatologia do diabetes, liberando citocinas e adipocinas pró-inflamatórias, que pioram a resistência à insulina e dificultam o metabolismo da glicose⁸⁻¹⁰.

A principal patologia observada no DM1 é a destruição progressiva das células beta. Por outro lado, no DM2, a disfunção das células beta é um fator significativo que contribui para o desenvolvimento da doença, além da resistência à insulina¹¹. Os mecanismos precisos subjacentes à disfunção das células beta são complexos e envolvem vários fatores, como influências genéticas, glicotoxicidade (níveis elevados de glicose nas células beta), lipotoxicidade (excesso de lipídios nas células beta) e acúmulo de proteínas tóxicas. A disfunção das células beta agrava a deficiência de insulina, contribuindo ainda mais para a hiperglicemia em indivíduos com DM2¹².

O diabetes mellitus, portanto, é um distúrbio metabólico prevalente e complexo, intimamente associado a diversas complicações, com implicações

significativas para o bem-estar individual e para os sistemas de saúde globais. É essencial ter uma compreensão abrangente das trajetórias divergentes da DM1 e DM2, assim como uma compreensão da prevalência crescente destas condições e dos mecanismos fisiopatológicos subjacentes¹³.

3. DIABETES E DOENÇAS CARDIOVASCULARES

Conforme mencionado, o diabetes mellitus é normalmente descrito como um distúrbio metabólico caracterizado por hiperglicemia, que se desenvolve como consequência de defeitos na secreção de insulina, na ação da insulina ou em ambos. Sua característica patológica envolve a vasculatura, levando a complicações microvasculares e macrovasculares. A cronicidade da hiperglicemia está associada a danos a longo prazo e à falência de vários sistemas orgânicos, afetando principalmente os olhos, os nervos, os rins e o coração¹⁴.

Embora o controle glicêmico intensivo reduza a incidência e a progressão de complicações microvasculares, a morbidade associada a essas complicações ainda está aumentando¹⁴. Vários estudos de referência demonstraram que o controle glicêmico rigoroso limita a doença microvascular, enquanto as tentativas de melhorar os resultados macrovasculares por meio de intervenções para redução da glicose ainda não foram esclarecidas. Uma redução do risco relativo de IM foi observada nos 10 anos de acompanhamento pós-ensaio do United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS)¹⁵. Da mesma forma, o risco de mortalidade cardiovascular, IM não fatal e AVC foi reduzido com pioglitazona em eventos macrovasculares em comparação ao grupo placebo¹⁶.

Dados dos estudos Preterax and Diamicron MR Controlled Evaluation e o Veterans Affairs Diabetes Trial não conseguiram demonstrar qualquer melhoria significativa no risco cardiovascular com a intensificação da terapia da diabetes^{17,18}. Além disso, dados do Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study revelaram que uso de terapia intensiva por 3,5 anos aumentou a mortalidade, mas não reduziu significativamente os eventos cardiovasculares maiores¹⁹.

Nos últimos anos, o interesse sobre o manejo de complicações macrovasculares, como AVC e síndromes coronarianas agudas (SCA), tem aumentado. É bem reconhecido que as complicações vasculares em um determinado tecido são frequentemente acompanhadas por evidências de patologia em outros territórios vasculares. Uma relação linear entre complicações microvasculares e duração da doença foi identificada no estudo de Chawla et al²⁰, que observaram a presença de microvasculopatia em diferentes faixas etárias, em 25-40% dos pacientes diabéticos com idade >25 anos e mais de 5 anos de diabetes.

Krentz et al²¹ e Al-Wakeel et al²², por sua vez, constataram que complicações microvasculares e macrovasculares se desenvolvem

simultaneamente no diabetes, enquanto Matheus & Gomes²³ descreveram, em relato de caso, que um paciente com DM1 com DAC precoce e agressiva não apresentava evidência de nefropatia, retinopatia ou fatores de risco clássicos para DAC.

4. COMPLICAÇÕES CARDIOVASCULARES RELACIONADAS AO DIABETES

É importante administrar adequadamente a diabetes como fator de risco para DCV, uma vez que as fases iniciais das complicações vasculares podem já estar presentes antes do diagnóstico ou associadas a fases pré-diabetes. Foi relatado que a glicose plasmática em jejum (GPJ) está linear e significativamente associada ao risco de DCV em todas as concentrações, inclusive abaixo do limiar para diabetes (7 mmol/l = 126 mg/dl) e o aumento da glicemia influencia negativamente o prognóstico a partir da GPJ concentrações de 5,6 mmol/l (= 101 mg/dl)²⁴.

Os dados do estudo de coorte prospectivo internacional EpiDREAM²⁴ concluíram que o risco de DCV aumentou progressivamente entre indivíduos normoglicêmicos, pessoas com glicemia de jejum alterada (IGF) ou tolerância diminuída à glicose (IGT) e indivíduos com diabetes recém-diagnosticados. Um aumento de 1 mmol/l na GPJ também foi associado a um acréscimo de 17% no risco de futuros eventos cardiovasculares ou morte²⁵. Além disso, a disglucemia é um forte factor de risco, especialmente em alguns grupos de indivíduos com menor risco absoluto de DCV, tais como idades mais jovens e não fumadores²⁴. Esses dados indicam que abordar a disglucemia como um fator de risco contínuo, como no caso do colesterol sanguíneo e da pressão arterial (PA), pode representar uma estratégia preventiva mais eficaz para a avaliação e prevenção do risco cardiovascular do que focar em pontos de corte específicos^{24,25}.

Diferentes mecanismos fisiopatológicos estão subjacentes à relação entre diabetes e DCV. Dados epidemiológicos apoiam o papel fisiopatológico da hiperglicemia, uma vez que exerce um efeito direto na função endotelial e na indução e progressão da aterosclerose, mas outros fatores fisiopatológicos, como hiperinsulinemia, resistência à insulina e dislipidemia, estão envolvidos. A hiperinsulinemia ativa várias vias de sinalização inflamatória que promovem o desenvolvimento e progressão da aterosclerose, enquanto a dislipidemia causa disfunção mitocondrial e consequente morte celular. Esses mecanismos são responsáveis por lesões cardíacas e vasculares e representam vias comuns para o desenvolvimento de complicações macro e microvasculares^{26,27}.

4.1 COMPLICAÇÕES MACROVASCULARES

As doenças ateroscleróticas cardiovasculares (DASCV), como doença coronariana, DAP e AVC, são comuns entre pessoas com diabetes.

Sua prevalência aumenta com o agravamento do nível de glicose, devido ao maior risco de aterosclerose acelerada e outros efeitos lipotóxicos e glicotóxicos mais diretos. Fatores de risco concomitantes como tabagismo, hipertensão arterial, obesidade e dislipidemia elevam ainda mais a probabilidade dessas complicações²⁸.

4.1.1 DOENÇA CORONARIANA CRÔNICA (DCC)

Dados de uma revisão sistemática de 4.549.481 indivíduos com DM2 e uma prevalência global de complicações macrovasculares de 32,2%, a DCC foi a forma de DCV mais frequentemente relatada (21,2%)²⁸. Após a morte súbita cardíaca (MSC), que representa a maior subcategoria de morte cardiovascular em indivíduos com DM2 e DCVA estabelecida (27% das mortes cardiovasculares), o infarto agudo do miocárdio (IAM), juntamente com o AVC, representa a segunda complicação mais letal (21%)²⁹. Estudos de acompanhamento concluíram de forma semelhante que o DM2 é equivalente à DCC, já que o DM2 – sem qualquer evidência prévia de DCC – indica um risco similar ou superior de DCC, especialmente em mulheres³⁰.

Em pacientes com diabetes, a DCC é frequentemente detectada em fases mais avançadas em comparação com a população em geral, pois eles podem sofrer isquemia silenciosa. Foi demonstrado que mesmo entre pessoas com diabetes sem DCC clinicamente estabelecida, quase 75% tinham aterosclerose coronariana de alto grau, provando que em pessoas com diabetes o processo arteriosclerótico se desenvolve mais rapidamente, mais cedo e é mais amplamente disseminado³¹. Apesar das melhorias nos cuidados cardíacos, o diabetes ainda duplica o risco de mortalidade por IM, especialmente em mulheres. Um estudo de coorte retrospectivo de três anos em 407.161 indivíduos registrou uma taxa de incidência de morte por IM de 1,81 em mulheres versus 1,48 em homens³².

Os níveis lipídicos, juntamente com a PA sistólica e o tabagismo, são preditores significativos do risco de DCC e da mortalidade no diabetes. Dados sobre participantes do Atherosclerosis Risk in Communities Study and from the Reasons for Geographic and Racial Differences in Stroke Study³³ consideraram o uso de medicamentos hipolipemiantes e o colesterol de lipoproteína de baixa densidade (LDL) mais baixo responsáveis por 33,6% e 27,2% do declínio observado na incidência e mortalidade por DCC em pessoas com diabetes.

4.1.2 Doença arterial periférica (DAP)

A DAP é a doença oclusiva aterosclerótica das artérias dos membros inferiores e está associada à DCVA de outras complicações vasculares, incluindo os sistemas cardiovascular e cerebrovascular. No diabetes, a DAP envolve frequentemente segmentos de vasos mais distais na região crural em comparação com pessoas sem diabetes e pode ser

acompanhada por esclerose medial do tipo Mönckeberg, com ambos os fatores contribuindo para dificuldades terapêuticas e diagnósticas adicionais.
6

Normalmente, a doença se manifesta com claudicação, mas pode resultar na amputação de membros inferiores. Uma revisão sistemática, incluindo 112.027 participantes de países de alta e baixa renda, estimou um aumento de 23,5% entre as décadas de 2000 a 2010 no número de pessoas que convivem com DAP³⁵, sendo atualmente a manifestação inicial mais comum de DCV no DM2³⁶. No estudo de coorte de Shah et al³⁶, realizado com 1,9 milhão de pessoas com diabetes, 16,2% dos pacientes apresentaram DAP como primeira apresentação cardiovascular, enquanto as mulheres manifestaram taxas mais elevadas de DAP em comparação aos homens, especialmente em países de baixa e média renda, com uma prevalência estimada de índice tornozelo-braquial $\leq 1,0$ de 26,6% versus 14,4%.

A evolução dos pacientes com DAP depende de complicações concomitantes, idade avançada, tabagismo e controle glicêmico. O metabolismo alterado tem sido associado a uma maior necessidade de cirurgia de revascularização do miocárdio e amputação dos membros inferiores e a um pior resultado após cirurgia vascular³⁷. Em estudo retrospectivo unicêntrico em pacientes com diabetes submetidos à angioplastia infrapoplíteia, após um ano de acompanhamento, Thiruvoipati et al³⁷ verificaram que a ausência de reestenose ou reintervenção foi de 16% para pacientes com valores de GPJ pré-procedimento acima da mediana e de 46% para pacientes com valores abaixo da mediana.

4.1.3 Acidente vascular cerebral (AVC)

O AVC relacionado ao diabetes é a consequência da doença extracraniana da artéria carótida e de doenças intracranianas de grandes e pequenos vasos induzidas pelo diabetes. Suas manifestações clínicas variam desde oclusão assintomática da artéria carótida ou doença cerebral de pequenos vasos até ataque isquêmico transitório e AVC hemorrágico e isquêmico. O diabetes, nesse caso, é um fator de risco independente para AVC, com uma incidência 2,5-3,5 vezes maior do que em indivíduos sem diabetes, sendo o AVC a causa mais frequente de morte em pacientes com DM2 após DCC²⁸.

Além disso, a hospitalização por AVC é mais longa e as sequelas neurológicas são mais graves na população com diabetes em comparação com a população sem diabetes³⁸. O controle glicêmico inadequado aumenta o risco de morte por AVC. A cada aumento de 1% na hemoglobina glicada (HbA1c) a possibilidade de morte relacionada com AVC é 1,37 maior³⁶. Por outro lado, o tratamento da hipertensão demonstrou reduzir a incidência de AVC em pessoas com diabetes em vários ensaios randomizados. Um tratamento com inibidores da enzima de conversão da angiotensina (IECA), por exemplo, resultou em uma redução de 33% no risco de AVC em 3.577

indivíduos com diabetes de alto risco que participaram do estudo Heart Outcomes Prevention Evaluation, enquanto no estudo Perindopril Protection Against Recurrent Stroke Study, os pacientes com diabetes tratados com IECA obtiveram o mesmo benefício do tratamento ativo que aqueles sem a doença³⁸.

4.1.4 Cardiomiopatia induzida por diabetes

Embora comumente referida como uma complicação macrovascular relacionada ao diabetes, a cardiomiopatia por diabetes resulta de uma fisiopatologia mais complexa, que também inclui disfunção microvascular e distúrbios metabólicos. O diabetes induz alterações no miocárdio, como alterações metabólicas, estruturais e funcionais, que, na ausência de doenças cardíacas concomitantes, se enquadram na definição de cardiomiopatia induzida por diabetes mellitus (DMCMP). O DMCMP está relacionado à hiperglicemia de longa duração e consequente estresse oxidativo, se manifestando por meio de diferentes fenótipos clínicos e ecocardiográficos^{39,40}:

- homens com função sistólica e diastólica preservada;
- mulheres obesas e hipertensas com disfunção diastólica;
- homens com hipertrofia ventricular esquerda (VE) e disfunção sistólica.

Anormalidades cardíacas subclínicas iniciais do DMCMP, como fibrose e aumento da rigidez do ventrículo esquerdo (VE), podem ocorrer independentemente da duração do diabetes e da qualidade do controle metabólico, podendo progredir para insuficiência cardíaca (IC) sintomática. ensaios clínicos sobre diabetes, os indivíduos com IC estão mal representados, sendo, portanto, a prevalência de IC no diabetes subestimada, variando de 19 a 26%⁴⁰. Os dados do Framingham Heart Study sugerem que o risco de IC é até cinco vezes maior nas mulheres versus duas vezes nos homens com diabetes, em comparação com controles da mesma idade^{40,41}.

A IC é uma das principais causas de hospitalização por diabetes, e tanto a hospitalização como a mortalidade por IC não parecem ser evitáveis por um controle glicêmico rigoroso, especialmente com medicamentos mais antigos, como sulfonilureias, metformina, tiazolidinonas e insulina, sugerindo que fatores adicionais, além a glicemia, podem contribuir para o aumento do risco. Dados de uma meta-análise em 37.229 pacientes, por exemplo, não encontrou nenhum efeito do controle glicêmico intensivo sobre o risco de IC em pacientes com DM2, com uma razão de chances de 1,20 entre o controle glicêmico intensivo e padrão⁴³.

Em um estudo de coorte com 271.174 pessoas com DM2 do Swedish National Diabetes Register e 1.355.870 controles correspondentes, o risco de hospitalização por IC foi maior em pessoas com DM2 com menos de 55 anos

de idade e com vários fatores de risco (HbA1c, LDL-colesterol, PA, albuminúria e tabagismo). A presença de fibrilação atrial, índice de massa corporal (IMC) elevado, HbA1c e função renal fora da meta foram os preditores mais fortes de hospitalização por IC⁴⁴. A IC no diabetes pode ocorrer como IC com fração de ejeção reduzida (ICFEr) ou fração de ejeção preservada (ICFEp). Juntamente com a crescente prevalência de ICFEp em relação à ICFEr, uma relevância crescente é atribuída ao DM2 como um fator-chave na fisiopatologia da disfunção diastólica do VE, sendo a ICFEp hoje o tipo mais comum de IC no DM2^{39,40}.

4.2 COMPLICAÇÕES MICROVASCULARES

As complicações microvasculares do diabetes são responsáveis por um aumento substancial na morbidade e um prejuízo considerável na qualidade de vida em pessoas com diabetes. As complicações microvasculares do diabetes são principalmente nefropatia, retinopatia e neuropatia autonômica cardiovascular (NAC).

4.2.1 Nefropatia

A nefropatia é definida pela excreção elevada de albumina na urina e a doença renal crônica (DRC) pela redução da taxa de filtração glomerular (TFG), ocorrendo como consequência do controle glicêmico inadequado em longo prazo. Atualmente, a doença renal em indivíduos com diabetes representa o maior grupo com doença renal terminal na população adulta em todo o mundo. Clinicamente, varia desde microalbuminúria até DRC, e o risco de progressão depende da presença concomitante de hipertensão não controlada, dislipidemia, hiperglicemia, tabagismo e predisposição genética⁴⁵. Existe alguma controvérsia relacionado ao valor do controle glicêmico rigoroso para reduzir as complicações renais e a morte renal no diabetes. Uma meta-análise, baseada em 16 diretrizes e 328 declarações, analisou desfechos difíceis, mas pouco frequentes (necessidade de diálise, doença renal em estágio terminal, morte renal) e não encontrou impacto significativo do controle glicêmico rigoroso em comparação com um controle menos rígido⁴⁶.

Dados de outro estudo, baseado em quatro ensaios clínicos randomizados de grande escala, sobre desfechos renais primários predefinidos mais amplos – composto por doença renal em estágio terminal, morte renal, desenvolvimento de uma taxa estimada de TFG (TFGe) <30 ml/min/1,73 m², ou desenvolvimento de nefropatia diabética evidente –, confirmaram uma redução de 20%⁴⁷. Outros estudos que testaram um tratamento multifatorial intensificado ou com agentes hipoglicemiantes renais ativos (inibidores do cotransportador sódio-glicose 2) demonstraram um risco reduzido de desenvolver nefropatia e doença renal em estágio terminal e morte renal, respectivamente^{48,49}.

A prevalência de nefropatia, por sua vez, aumenta com a progressão do diabetes. No The United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS), 7,3% dos pacientes com DM2 tinham microalbuminúria no momento do diagnóstico, e a prevalência aumentou ao longo do tempo para 17,3% em 5 anos, 24,9% aos 10 anos e 28% aos 15 anos, enquanto 29,0% dos participantes apresentaram diminuição da TFG abaixo de 60 ml/min/1,73 m² ao final do período de acompanhamento⁵⁰. A ocorrência de doença renal contribui substancialmente para o aumento do risco cardiovascular, uma vez que a TFG mais baixa e a albuminúria estão associadas a DCV e à mortalidade por todas as causas⁴⁵.

4.2.2 Retinopatia diabética (RD)

A RD é a complicação microvascular mais comum do diabetes, sendo responsável por cerca de 10 mil novos casos de cegueira todos os anos, somente no Estados Unidos, e afetando quase 100 milhões de pessoas em todo o mundo. A doença está cada vez mais sobrecarregando os sistemas de saúde, com estimativas entre 1990 e 2010 que mostram que a deficiência visual e a cegueira causadas pela RD aumentaram 64% e 27%, respectivamente. Essa tendência pode ser explicada pelo aumento da prevalência da diabetes e a maior expectativa de vida entre os acometidos, mas a epidemiologia da doença mostra diferenças regionais significativas, e os países em desenvolvimento estão contribuindo substancialmente para o aumento da prevalência da RD, com as regiões de Norte de África/Médio Oriente, África Subsariana e Sul da Ásia apresentando a prevalência mais elevada de cegueira relacionada, padronizada por idade⁵¹.

Juntamente com a mudança epidemiológica, o conceito da doença também evoluiu. A American Diabetes Association (ADA) redefiniu a RD como uma complicação neurovascular mais complexa, em que a neurodegeneração da retina desempenha um papel importante⁵². Muitas características sistêmicas do diabetes influenciam a ocorrência de RD. As taxas de prevalência aumentam com a duração da diabetes, os valores de HbA1c e PA⁵³. O controle glicêmico, por sua vez, representa um tratamento eficaz para retardar a progressão da RD. Uma meta-análise de quatro ensaios randomizados verificou uma redução relativa do risco de 13% para eventos oculares – como necessidade de terapia de fotocoagulação retiniana ou vitrectomia – em indivíduos que receberam uma intervenção intensiva para redução da glicose em comparação com aqueles submetidos a intervenção padrão para redução da glicose⁴⁷.

4.2.3 Neuropatia autonômica cardiovascular (NAC)

O diabetes é responsável por um grupo heterogêneo de distúrbios neuropáticos que afetam componentes somáticos e autonômicos do sistema nervoso. Assim como ocorre com outras complicações microvasculares, o

risco de desenvolver neuropatia em pessoas com diabetes aumenta com a idade, sendo proporcional à magnitude e duração da hiperglicemia. A NAC é definida como o comprometimento do controle autonômico cardíaco em pessoas com diabetes, após a exclusão de outras causas e resulta de danos às fibras nervosas autônomas que inervam o coração⁵⁴.

A hiperglicemia desempenha um papel importante na patogênese da NAC, pois ativa várias vias que resultam na disfunção mitocondrial e na formação de espécies reativas de oxigênio (ROS). Quando sintomática, a NAC se manifesta com alterações no controle da frequência cardíaca, isquemia silenciosa e hipotensão ortostática. A prevalência estimada de NAC varia de 17 a 66% em pessoas com DM1 e 31 a 73% em pessoas com DM2, sendo influenciada pelo método diagnóstico utilizado, idade e duração do diabetes. A doença está significativamente associada a morbidades como isquemia miocárdica silenciosa, doença coronariana, acidente vascular cerebral, nefropatia e com alto risco de arritmias cardíacas e morte súbita⁵⁴. Em relação a outras complicações microvasculares causadas pelo diabetes, uma intervenção multifatorial intensificada (hiperglicemia, dislipidemia, hipertensão e microalbuminúria) demonstrou ser eficaz no desenvolvimento de NAC em pessoas com DM2, reduzindo o risco de progressão em 68%⁴⁸.

5. MECANISMOS FISIOPATOLÓGICOS ENVOLVIDOS NA RELAÇÃO ENTRE DIABETES E COMPLICAÇÕES CARDIOVASCULARES

A hiperglicemia, uma condição caracterizada por níveis elevados de açúcar no sangue, foi identificada como um fator significativo no desenvolvimento de estresse oxidativo. Quando os níveis de glicose permanecem persistentemente elevados, as moléculas de glicose se envolvem em reações de glicação não enzimáticas com proteínas e lipídios, formando produtos finais de glicação avançada (AGEs), que dão início a reações fisiológicas, produzindo estresse oxidativo⁵².

5.1 ESTRESSE OXIDATIVO

O estresse oxidativo ocorre quando há uma disparidade entre a geração de espécies reativas de oxigênio (ROS) e os mecanismos de proteção de antioxidantes. No contexto do diabetes, é amplamente reconhecido que o estresse oxidativo desempenha um papel significativo no desenvolvimento de complicações microvasculares e macrovasculares. O dano microvascular ocorre dentro da microvasculatura, onde o estresse oxidativo afeta negativamente os pequenos vasos sanguíneos, levando ao comprometimento do fluxo sanguíneo e dificultando a entrega de nutrientes a diversos tecidos⁵³.

Essa condição contribui para retinopatia diabética, nefropatia e neuropatia. Numerosos estudos indicaram que os antioxidantes, como as vitaminas C e E, podem aliviar complicações microvasculares, diminuindo o

estresse oxidativo. Observou-se que o estresse oxidativo tem efeitos prejudiciais na integridade de vasos sanguíneos significativos, facilitando assim o desenvolvimento de placas ateroscleróticas⁵⁴. Essas placas causam estreitamento das artérias, o que leva à restrição do fluxo sanguíneo e a um risco elevado de IM e AVC. O uso potencial de terapias antioxidantes para tratar o estresse oxidativo em complicações macrovasculares foi investigado, produzindo resultados variados⁵⁵.

5.2 INFLAMAÇÃO CRÔNICA

A inflamação crônica é uma característica proeminente do diabetes e desempenha um papel substancial no desenvolvimento de complicações vasculares. A hiperglicemia persistente provoca respostas imunológicas que resultam na síntese de citocinas e quimiocinas pró-inflamatórias. A inflamação prolongada pode prejudicar a integridade dos intrincados vasos sanguíneos encontrados na retina, nos rins e nos nervos, desempenhando assim um papel no desenvolvimento de retinopatia diabética, nefropatia e neuropatia⁵⁶.

Pesquisas exploram abordagens terapêuticas que tratam da inflamação, incluindo anti-inflamatórios não esteroides (AINEs) e produtos biológicos inovadores. Essas estratégias estão sendo investigadas por seu potencial para mitigar danos microvasculares. O papel da inflamação na aterosclerose, um contribuinte significativo para a DAC e AVC, é fundamental para complicações macrovasculares. Considera-se que células inflamatórias infiltram placas ateroscleróticas, comprometendo sua estabilidade e aumentando a probabilidade de ruptura⁵⁶.

Intervenções anti-inflamatórias, como estatinas e agentes biológicos emergentes como o canakinumab, são implementadas para mitigar a inflamação e diminuir o risco de complicações cardiovasculares. Precursora da ruptura vascular, a disfunção endotelial é uma condição que serve como um indicador precoce de potenciais distúrbios no sistema vascular, sendo um fator significativo no desenvolvimento de complicações vasculares associadas ao diabetes. É caracterizada por diminuição na disponibilidade de óxido nítrico (NO) e aumento na produção de endotelina-1⁵⁷. As complicações microvasculares surgem devido à produção prejudicada de óxido nítrico (NO), que perturba o intrincado equilíbrio entre vasoconstrição e vasodilatação em pequenos vasos sanguíneos. O manejo do dano microvascular tem se mostrado promissor com a utilização de medicamentos como inibidores da enzima conversora de angiotensina (ECA) e bloqueadores dos receptores da angiotensina (BRA), que visam especificamente a saúde endotelial⁵⁸.

As complicações macrovasculares surgem devido à disfunção endotelial, que desempenha um papel significativo no desenvolvimento da aterosclerose, facilitando a vasoconstrição, a inflamação e o estresse oxidativo. Intervenções terapêuticas que abordam especificamente a função endotelial, como os doadores de NO e os antagonistas dos receptores da

endotelina, são desenvolvidos com o objetivo de promover a restauração da saúde vascular e reduzir o risco de complicações macrovasculares⁵⁹.

Pesquisadores estão investigando novas abordagens terapêuticas visando a função endotelial. Essas terapias incluem inibidores do cotransportador sódio-glicose 2 (SGLT2), que demonstraram benefícios cardiovasculares ao melhorar a saúde endotelial e atenuar o estresse oxidativo. Os mecanismos fisiopatológicos que conectam o diabetes às complicações cardiovasculares, portanto, são complexos e envolvem vários fatores, como estresse oxidativo, inflamação crônica e disfunção endotelial. Inter-relacionados, esses processos podem causar danos aos sistemas microvasculares e macrovasculares, afetando vários órgãos e sistemas⁶⁰.

6. AVALIAÇÃO DE RISCO PARA COMPLICAÇÕES CARDIOVASCULARES

O diabetes mellitus é amplamente reconhecido como um fator de risco significativo para o desenvolvimento de várias complicações cardiovasculares, como doença arterial coronariana, acidente vascular cerebral e doença arterial periférica. Considerando as implicações dessas complicações, é importante priorizar as ferramentas de avaliação de risco, o papel dos biomarcadores e das técnicas de imagem, e os benefícios potenciais do monitoramento precoce para melhorar os resultados e informar as decisões de tratamento⁶¹.

6.1 FERRAMENTAS DE AVALIAÇÃO DE RISCO

As ferramentas de avaliação de risco são essenciais para identificar indivíduos com diabetes e risco aumentado de desenvolver complicações cardiovasculares. Essas ferramentas permitem que os profissionais de saúde personalizem intervenções e estratégias preventivas com base nas necessidades de cada paciente⁶². O escore de risco de Framingham é uma ferramenta comumente utilizada para avaliar o risco de um indivíduo desenvolver doença coronariana em 10 anos. O modelo inclui fatores de risco como idade, sexo, tabagismo, pressão arterial, níveis de colesterol e diabetes⁶¹.

Desenvolvida pelo American College of Cardiology e pela American Heart Association, a calculadora de risco DASCV⁶³ busca avaliar o risco de um indivíduo desenvolver doença cardiovascular aterosclerótica, a partir de fatores como idade, sexo, raça, níveis de colesterol, pressão arterial, diabetes e histórico de tabagismo, enquanto o UKPDS Risk Engine é uma ferramenta utilizada para avaliar o risco de desenvolvimento de doenças cardiovasculares em indivíduos com diagnóstico de diabetes. O modelo considera variáveis específicas do diabetes, como HbA1c, duração do diabetes e pressão arterial⁶⁴.

6.2 BIOMARCADORES, TÉCNICAS DE IMAGEM E FERRAMENTAS DE DIAGNÓSTICO

Biomarcadores, técnicas de imagem e ferramentas de diagnóstico fornecem informações significativas sobre o risco cardiovascular, podendo auxiliar na avaliação do risco para indivíduos com diabetes. Biomarcadores são indicadores mensuráveis que podem ser usados para avaliar vários processos ou condições biológicas. A proteína C reativa (PCR), por exemplo, é um biomarcador ligado a um risco aumentado de doença cardiovascular quando encontrada em níveis elevados. É um indicador de inflamação e pode auxiliar na avaliação de risco e na tomada de decisões de tratamento⁶⁴.

O peptídeo natriurético tipo B (BNP) e o pró-peptídeo natriurético tipo B N-terminal (NT-proBNP), por sua vez, indicam estresse cardíaco. Níveis elevados de marcadores específicos podem indicar a presença de insuficiência cardíaca ou um risco aumentado de complicações cardiovasculares⁶⁴. Entre as técnicas de imagem, a angiotomografia coronária é um método não invasivo que avalia a DAC, representando visualmente a anatomia da artéria coronária e identificando a presença de placas e estenoses. As medições da terapia de movimento induzido por restrição (CIMT) podem avaliar a aterosclerose subclínica nas artérias carótidas, oferecendo informações sobre o risco cardiovascular de um indivíduo. Por fim, a imagem de perfusão miocárdica (CPM) é uma técnica diagnóstica utilizada para avaliar o fluxo sanguíneo miocárdico e detectar isquemia, auxiliando na identificação de doença arterial coronariana⁵⁴.

7. FERRAMENTAS ADICIONAIS DE DIAGNÓSTICO

A eletrocardiografia (ECG) é uma ferramenta de diagnóstico usada para identificar anormalidades cardíacas, incluindo arritmias, isquemia e outras condições. Desempenha um papel relevante na avaliação do risco de complicações cardiovasculares, enquanto a ecocardiografia é uma técnica de imagem médica que auxilia a avaliar a estrutura e a função do coração. É empregada para identificar várias condições cardíacas, incluindo hipertrofia ventricular esquerda e disfunção diastólica. A avaliação dos fatores de risco cardiovascular em indivíduos com diabetes ajuda a melhorar os resultados e a informar as estratégias de tratamento. A abordagem proativa permite uma intervenção oportuna e a implementação de medidas preventivas. O controle da glicose no sangue é outro aspecto essencial do controle do diabetes, que envolve o monitoramento e regulação dos níveis de açúcar no sangue para manter uma saúde ideal⁵⁵.

7.1 MONITORAMENTO DA HEMOGLOBINA GLICADA

O monitoramento regular dos níveis de hemoglobina glicada (HbA1c) oferece informações importantes sobre o gerenciamento da glicemia durante

um período prolongado. Existe uma correlação entre manter um controle glicêmico rigoroso e uma diminuição do risco cardiovascular. Os sistemas de monitoramento contínuo de glicose (CGM) fornecem aos indivíduos com diabetes dados em tempo real sobre seus níveis de glicose, permitindo-lhes modificar seus regimes de tratamento conforme necessário⁵⁶.

7.2 CONTROLE DA PRESSÃO ARTERIAL

A promoção do monitoramento domiciliar da pressão arterial entre indivíduos com diabetes deve ser encorajada, pois facilita um melhor controle e detecção precoce da hipertensão. A monitorização ambulatorial da pressão arterial (MAPA) é uma metanfetamina diagnóstica para avaliar os padrões de pressão arterial ao longo de 24 horas. Trata-se também de um diferencial no diagnóstico e tratamento eficazes da hipertensão⁵⁶.

7.3 AVALIAÇÃO DO PERFIL LIPÍDICO

Avaliações de rotina do perfil lipídico, abrangendo medições de colesterol total, colesterol de lipoproteína de baixa densidade (LDL), colesterol de lipoproteína de alta densidade (HDL) e triglicerídeos, auxiliam no processo de tomada de decisão para terapia hipolipemiante. A dosagem de apolipoproteínas e subclasses de lipoproteínas fornece uma avaliação abrangente do risco cardiovascular, oferecendo mais detalhes. É importante monitorar regularmente a creatinina sérica e a taxa de filtração glomerular estimada (TFGe) para avaliar a função renal, pois a quando comprometida representa um risco de complicações cardiovasculares⁵⁸.

A relação albumina/creatinina na urina (UACR) é outra medida diagnóstica para a saúde renal. Um nível elevado é indicativo de dano renal precoce e pode servir como um indicador de risco cardiovascular aumentado. Sendo assim, as ferramentas de avaliação de risco, os biomarcadores, as técnicas de imagem e o monitoramento precoce são necessários para o gerenciamento do risco cardiovascular em indivíduos com diabetes, pois facilitam os profissionais de saúde na identificação de indivíduos que apresentam risco aumentado de sofrer complicações cardiovasculares⁶⁵. Também permitem personalizar as intervenções com base nas necessidades individuais e o monitoramento das estratégias de tratamento para avaliar sua eficácia. A vigilância oportuna, em conjunto com intervenções adequadas, tem o potencial de melhorar os resultados e informar as escolhas de tratamento, diminuindo o impacto das doenças cardiovasculares em indivíduos com diabetes⁶¹.

8. ESTRATÉGIAS DE PREVENÇÃO E MANEJO DE COMPLICAÇÕES CARDIOVASCULARES

8.1 MUDANÇAS NO ESTILO DE VIDA

Uma dieta saudável para o coração é essencial para prevenir complicações cardiovasculares em indivíduos com diabetes. Tem impacto na regulação da glicose no sangue, nos perfis lipídicos e na pressão arterial. Recomenda-se manter uma dieta balanceada, que inclua uma variedade de grãos integrais, frutas, vegetais, proteínas magras e gorduras saudáveis. Também é necessário reduzir o consumo de alimentos processados, bebidas açucaradas e quantidades excessivas de sal. Valorizar o controle das porções e o gerenciamento de carboidratos é outro aspecto relevante para que os pacientes gerenciem seus níveis de glicose no sangue de maneira eficaz⁶¹.

8.2 PRÁTICA DE ATIVIDADE FÍSICA

A atividade física regular ajuda a manter a saúde cardiovascular e controlar o controle glicêmico. A realização de exercícios aeróbicos, como caminhada rápida, ciclismo e natação, é recomendada por pelo menos 150 minutos semanais. A prática de exercícios de treinamento de força pode contribuir efetivamente para o desenvolvimento da massa muscular e melhorar a função metabólica. Além disso, a prática de atividades de ioga ou Tai Chi pode aumentar a flexibilidade e o equilíbrio, reduzindo a probabilidade de sofrer quedas⁶².

8.3 CONTROLE DE PESO

A obesidade é um fator de risco significativo para complicações cardiovasculares em indivíduos com diabetes. As estratégias de controle de peso visam obter um equilíbrio calórico por meio de uma abordagem dupla, que envolve redução calórica com ajustes dietéticos e aumento do gasto calórico com a prática de atividade física. O apoio comportamental ajuda a solucionar os fatores psicológicos que influenciam o peso. Em casos de obesidade grave e diabetes, a cirurgia bariátrica pode ser necessária para alcançar uma perda de peso significativa⁶⁶.

9. INTERVENÇÕES FARMACÊUTICAS E ABORDAGENS TERAPÊUTICAS PARA CONTROLE DO DIABETES

A metformina é comumente prescrita como medicamento inicial para o tratamento do diabetes. Aumenta efetivamente a sensibilidade à insulina e diminui a produção de glicose no fígado. As sulfonilureias são uma classe de medicamentos que estimulam efetivamente a liberação de insulina das

células beta pancreáticas, enquanto os inibidores da dipeptidil peptidase-4 (DPP-4) são agentes farmacêuticos que podem aumentar a secreção de insulina e reduzir a liberação de glucagon⁶⁵.

9.1 AGONISTAS DO RECEPTOR GLP-1

Os agonistas do receptor do peptídeo-1 semelhante ao glucagon podem aumentar a secreção de insulina, inibir a produção de glucagon e reduzir o peso. Os inibidores de SGLT2, também conhecidos como inibidores do cotransportador-2 de sódio-glicose, são agentes farmacêuticos que reduzem os níveis de glicose no sangue, facilitando a excreção de glicose pelos rins. Além disso, foi demonstrado que esses inibidores têm impacto positivo na redução de eventos cardiovasculares^{3,6}.

9.2 ESTRATÉGIAS PARA REDUZIR O RISCO CARDIOVASCULAR

Recomenda-se a administração de aspirina em baixas doses para prevenção primária de eventos cardiovasculares em indivíduos com diabetes que apresentam risco alto. No contexto da prevenção secundária, pode ser aconselhável considerar a terapêutica antiplaquetária dupla após um IM ou AVC⁶⁰. As estatinas, por sua vez, são amplamente reconhecidas como medicamentos de redução dos níveis de colesterol LDL e do risco cardiovascular. Geralmente, é recomendado prescrever terapia com estatinas de alta intensidade para indivíduos com diabetes e diagnóstico confirmado de doença cardiovascular⁶¹.

9.3 AGENTES HIPOLIPEMIANTE ADICIONAIS

Nos casos em que a terapia com estatinas não é bem tolerada ou não produz resultados satisfatórios, podem ser considerados agentes hipolipemiantes alternativos, como a ezetimiba ou os inibidores da PCSK9⁵⁸.

10. DIREÇÕES FUTURAS

Estudos recentes contribuíram para uma compreensão mais abrangente dos mecanismos fisiopatológicos que estabelecem uma conexão entre diabetes e complicações cardiovasculares. Pesquisas recentes elucidaram o papel significativo que a inflamação crônica e as respostas imunológicas desempenham no desenvolvimento da aterosclerose diabética. Os resultados da pesquisa sugerem que o direcionamento estratégico de vias inflamatórias específicas tem o potencial de mitigar o risco cardiovascular⁵².

A influência do microbioma intestinal na saúde cardiovascular em pacientes com diabetes está sendo investigada por pesquisas emergentes sobre o microbioma e o eixo intestino-coração. Observou-se que a presença de disbiose intestinal e metabólitos microbianos contribui para a inflamação e

o desenvolvimento de aterosclerose. A epigenética é um campo de estudo que investiga as diversas modificações que ocorrem no DNA, como metilação do DNA e acetilação de histonas. Descobriu-se que essas modificações impactam significativamente o desenvolvimento de complicações cardiovasculares associadas ao diabetes. A compreensão das alterações epigenéticas tem o potencial de abrir caminho para estratégias terapêuticas inovadoras⁵⁵⁻⁵⁸.

REFERÊNCIAS

1. Khatri M, Kumar S, Mahfooz K, et al. Clinical outcomes of polymer-free versus polymer-coated drug-eluting stents in patients with coronary artery disease: a systematic review and meta-analysis. *Cureus*. 2023;15:e38215.
2. Jyotsna F, Mahfooz K, Patel T, et al. A systematic review and meta-analysis on the efficacy and safety of Finerenone therapy in patients with cardiovascular and chronic kidney diseases in type 2 diabetes mellitus. *Cureus*. 2023;15:e41746.
3. Patel T, Nadeem T, Shahbaz U, et al. Comparative efficacy of direct oral anticoagulants and low-molecular-weight heparin in cancer-associated thromboembolism: a systematic review and meta-analysis. *Cureus*. 2023;15:e41071.
4. Mohamad T, Jyotsna F, Farooq U, et al. Individualizing medicinal therapy post heart stent implantation: tailoring for patient factors. *Cureus*. 2023;15:43977.
5. Jyotsna F, Ahmed A, Kumar K, et al. Exploring the complex connection between diabetes and cardiovascular disease: analyzing approaches to mitigate cardiovascular risk in patients with diabetes. *Cureus*. 2023;15.
6. Sugandh F, Chandio M, Raveena F, et al. Advances in the management of diabetes mellitus: a focus on personalized medicine. *Cureus*. 2023;15:43697.
7. Jyotsna F, Mahfooz K, Sohail H, et al. Deciphering the dilemma: anticoagulation for heart failure with preserved ejection fraction (HFpEF). *Cureus*. 2023;15:e43279.
8. Patel T, Nageeta F, Sohail R, et al. Comparative efficacy and safety profile of once-weekly Semaglutide versus once-daily Sitagliptin as an add-on to metformin in patients with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Ann Med*. 2023;55:2239830.

9. Kumar S, Khatri M, Memon RA, et al. Effects of testosterone therapy in adult males with hypogonadism and T2DM: A meta-analysis and systematic review. *Diabetes Metab Syndr*. 2022;16:102588.
10. Kumari K, Kumar R, Memon A, et al. Treatment with testosterone therapy in type 2 diabetic hypogonadal adult males: a systematic review and meta-analysis. *Clin Pract*. 2023;13:454-69.
11. Amiel SA, Aschner P, Childs B, et al. Hypoglycaemia, cardiovascular disease, and mortality in diabetes: epidemiology, pathogenesis, and management. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2019;7:385-96.
12. Glovaci D, Fan W, Wong ND. Epidemiology of diabetes mellitus and cardiovascular disease. *Curr Cardiol Rep*. 2019;21:21.
13. Archundia Herrera MC, Subhan FB, Chan CB. Dietary patterns and cardiovascular disease risk in people with type 2 diabetes. *Curr Obes Rep*. 2017;6:405-13.
14. Orasanu G, Plutzky J. The pathologic continuum of diabetic vascular disease. *J Am Coll Cardiol*. 2009;53(5):S35-42.
15. Holman RR, Paul SK, Bethel MA, Matthews DR, Neil HA. 10-year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2008;359:1577-89.
16. Charbonnel B, Dormandy J, Erdmann E, Massi-Benedetti M, Skene A; PROactive Study Group. The prospective pioglitazone clinical trial in macrovascular events (PROactive): Can pioglitazone reduce cardiovascular events in diabetes? Study design and baseline characteristics of 5238 patients. *Diabetes Care*. 2004;27:1647-53.
17. Duckworth W, Abraira C, Moritz T, Reda D, Emanuele N, Reaven PD, et al. Glucose control and vascular complications in veterans with type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2009;360:129-39.
18. Patel A, Chalmers J, Poulter N. ADVANCE: Action in diabetes and vascular disease. *J Hum Hypertens*. 2005;19(1):S27-32.
19. Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study Group, Gerstein HC, Miller ME, Byington RP, Goff DC Jr., Bigger JT, et al. Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2008;358:2545-59.
20. Chawla A, Chawla R, Bhasin GK, Soota K. Profile of adolescent diabetics in North Indian population. *J Clin Diabetol*. 2014;1:1-3.

21. Krentz AJ, Clough G, Byrne CD. Interactions between microvascular and macrovascular disease in diabetes: Pathophysiology and therapeutic implications. *Diabetes Obes Metab.* 2007;9:781-91.
22. Al-Wakeel JS, Hammad D, Al Suwaida A, Mitwalli AH, Memon NA, Sulimani F. Microvascular and macrovascular complications in diabetic nephropathy patients referred to nephrology clinic. *Saudi J Kidney Dis Transpl.* 2009;20:77-85.
23. Matheus AS, Gomes MB. Early aggressive macrovascular disease and type 1 diabetes mellitus without chronic complications: A case report. *BMC Res Notes.* 2013;6:222.
24. Emerging Risk Factors Collaboration, Sarwar N, Gao P, Seshasai SR, et al. Diabetes mellitus, fasting blood glucose concentration, and risk of vascular disease: A collaborative meta-analysis of 102 prospective studies. *Lancet.* 2010;375:2215–2222.
25. Anand SS, Dagenais GR, Mohan V, et al. Glucose levels are associated with cardiovascular disease and death in an international cohort of normal glycaemic and dysglycaemic men and women: The EpiDREAM cohort study. *Eur J Prev Cardiol.* 2012;19:755–764.
26. Low Wang CC, Hess CN, Hiatt WR, et al. Clinical update: Cardiovascular disease in diabetes mellitus: Atherosclerotic cardiovascular disease and heart failure in type 2 diabetes mellitus – mechanisms, management, and clinical considerations. *Circulation.* 2016;133:2459–2502.
27. Paulus WJ, Dal Canto E. Distinct myocardial targets for diabetes therapy in heart failure with preserved or reduced ejection fraction. *JACC Heart Fail.* 2018;6:1–7.
28. Einarson TR, Acs A, Ludwig C, et al. Prevalence of cardiovascular disease in type 2 diabetes: A systematic literature review of scientific evidence from across the world in 2007–2017. *Cardiovasc Diabetol.* 2018;17:83.
29. Sharma A, Green JB, Dunning A, et al. Causes of death in a contemporary cohort of patients with type 2 diabetes and atherosclerotic cardiovascular disease: Insights from the TECOS trial. *Diabetes Care.* 2017;40:1763–1770.
30. Juutilainen A, Lehto S, Ronnemaa T, et al. Type 2 diabetes as a ‘coronary heart disease equivalent’: An 18-year prospective population-based study in Finnish subjects. *Diabetes Care.* 2005;28:2901–2907.

31. Ballotari P, Ranieri SC, Luberto F, et al. Sex differences in cardiovascular mortality in diabetics and nondiabetic subjects: A population-based study (Italy). *Int J Endocrinol*. 2015;2015:914057.
32. Goraya TY, Leibson CL, Palumbo PJ, et al. Coronary atherosclerosis in diabetes mellitus: A population-based autopsy study. *J Am Coll Cardiol*. 2002;40:946–953.
33. Carson AP, Tanner RM, Yun H, et al. Declines in coronary heart disease incidence and mortality among middle-aged adults with and without diabetes. *Ann Epidemiol*. 2014;24:581–587.
34. Hiramoto JS, Katz R, Weisman S, et al. Gender-specific risk factors for peripheral artery disease in a voluntary screening population. *J Am Heart Assoc*. 2014;3:e000651.
35. Fowkes FG, Rudan D, Rudan I, et al. Comparison of global estimates of prevalence and risk factors for peripheral artery disease in 2000 and 2010: A systematic review and analysis. *Lancet*. 2013;382:1329–1340.
36. Shah AD, Langenberg C, Rapsomaniki E, et al. Type 2 diabetes and incidence of cardiovascular diseases: A cohort study in 1.9 million people. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2015;3:105–113.
37. Thiruvoipati T, Kielhorn CE, Armstrong EJ. Peripheral artery disease in patients with diabetes: Epidemiology, mechanisms, and outcomes. *World J Diabetes*. 2015;6:961–969.
38. Hewitt J, Castilla Guerra L, Fernandez-Moreno Mdel, C C, et al. Diabetes and stroke prevention: A review. *Stroke Res Treat*. 2012;2012:673187.
39. Ernande L, Audureau E, Jellis CL, et al. Clinical implications of echocardiographic phenotypes of patients with diabetes mellitus. *J Am Coll Cardiol*. 2017;70:1704–1716.
40. Paulus WJ, Dal Canto E. Distinct myocardial targets for diabetes therapy in heart failure with preserved or reduced ejection fraction. *JACC Heart Fail*. 2018;6:1–7.
41. Jia G, Hill MA, Sowers JR. Diabetic cardiomyopathy: An update of mechanisms contributing to this clinical entity. *Circ Res*. 2018;122:624–638.
42. Kannel WB, McGee DL. Diabetes and cardiovascular disease. The Framingham study. *JAMA*. 1979;241:2035–2038.

43. Castagno D, Baird-Gunning J, Jhund PS, et al. Intensive glycemc control has no impact on the risk of heart failure in type 2 diabetic patients: Evidence from a 37,229 patient meta-analysis. *Am Heart J.* 2011;162:938–948.
44. Rawshani A, Rawshani A, Franzen S, et al. Risk factors, mortality, and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2018;379:633–644.
45. van Dieren S, Beulens JW, van der Schouw YT, et al. The global burden of diabetes and its complications: An emerging pandemic. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil.* 2010;17:S3–S8.
46. Rodriguez-Gutierrez R, Montori VM. Glycemic control for patients with type 2 diabetes mellitus: Our evolving faith in the face of evidence. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes.* 2016;9:504–512.
47. Zoungas S, Arima H, Gerstein HC, et al. Effects of intensive glucose control on microvascular outcomes in patients with type 2 diabetes: A meta-analysis of individual participant data from randomised controlled trials. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2017;5:431–437.
48. Gaede P, Lund-Andersen H, Parving HH, et al. Effect of a multifactorial intervention on mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2008;358:580–591.
49. Zelniker TA, Wiviott SD, Raz I, et al. SGLT2 inhibitors for primary and secondary prevention of cardiovascular and renal outcomes in type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis of cardiovascular outcome trials. *Lancet.* 2019;393:31–39.
50. Adler AI, Stevens RJ, Manley SE, et al. Development and progression of nephropathy in type 2 diabetes: The United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS 64). *Kidney Int.* 2003;63:225–232.
51. Leasher JL, Bourne RR, Flaxman SR, et al. Global estimates on the number of people blind or visually impaired by diabetic retinopathy: A meta-analysis from 1990 to 2010. *Diabetes Care.* 2016;39:1643–1649.
52. Archundia Herrera MC, Subhan FB, Chan CB. Dietary patterns and cardiovascular disease risk in people with type 2 diabetes. *Curr Obes Rep.* 2017;6:405-13.
53. Luo F, Das A, Chen J, Wu P, Li X, Fang Z. Metformin in patients with and without diabetes: a paradigm shift in cardiovascular disease management. *Cardiovasc Diabetol.* 2019;18:54.

54. Yamagishi SI, Nakamura N, Matsui T. Glycation and cardiovascular disease in diabetes: A perspective on the concept of metabolic memory. *J Diabetes*. 2017;9:141-8.
55. Koskinas K, Melmer A, Steiner N, Gübeli A, Wilhelm M, Laimer M. Diagnosis, prevention and treatment of cardiovascular disease in people with diabetes and prediabetes. *Praxis*. 2021;110:37-47.
56. Szuszkiewicz-Garcia MM, Davidson JA. Cardiovascular disease in diabetes mellitus: risk factors and medical therapy. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2014;43:25-40.
57. Zitouni K, Steyn M, Earle KA. Residual renal and cardiovascular disease risk in conventionally-treated patients with type 2 diabetes: the potential of non-traditional biomarkers. *Minerva Med*. 2018;109:103-15.
58. Jiménez-Cortegana C, Iglesias P, Ribalta J, et al. Nutrients and dietary approaches in patients with type 2 diabetes mellitus and cardiovascular disease: a narrative review. *Nutrients*. 2021;13:10.
59. Meier M, Hummel M. Cardiovascular disease and intensive glucose control in type 2 diabetes mellitus: moving practice toward evidence-based strategies. *Vasc Health Risk Manag*. 2009;5:859-71.
60. Kengne AP. The ADVANCE cardiovascular risk model and current strategies for cardiovascular disease risk evaluation in people with diabetes. *Cardiovasc J Afr*. 2013;24:376-81.
61. Pillarisetti S. Thematic issue-topic--diabetic cardiovascular disease--an unmet medical need: emerging targets and therapies-introduction to the special issue. *Cardiovasc Hematol Agents Med Chem*. 2012;10:185-9.
62. de Ferranti SD, de Boer IH, Fonseca V, et al. Type 1 diabetes mellitus and cardiovascular disease: a scientific statement from the American Heart Association and American Diabetes Association. *Diabetes Care*. 2014;37:2843-63.
63. Bancks MP, Akhabue E, Rana JS, Reis JP, Schreiner PJ, Yano Y, Lewis CE. Sex differences in cardiovascular risk factors before and after the development of type 2 diabetes and risk for incident cardiovascular disease. *Diabetes Res Clin Pract*. 2020;166:108334.
64. Glovaci D, Fan W, Wong ND. Epidemiology of diabetes mellitus and cardiovascular disease. *Curr Cardiol Rep*. 2019;21:21.

65. Delorme S, Chiasson JL. Acarbose in the prevention of cardiovascular disease in subjects with impaired glucose tolerance and type 2 diabetes mellitus. *Curr Opin Pharmacol.* 2005;5:184-9.

66. Roussel R, Steg PG, Mohammedi K, Marre M, Potier L. Prevention of cardiovascular disease through reduction of glycaemic exposure in type 2 diabetes: A perspective on glucose-lowering interventions. *Diabetes Obes Metab.* 2018;20:238-44.

CAPÍTULO 12

UMA REVISÃO DOS PRINCIPAIS AGENTES TERAPÊUTICOS DESENVOLVIDOS PARA O TRATAMENTO DE DOENÇAS CARDIOVASCULARES

Arthur Felipe Giambona Rente;
Claudina Mendes Horevicht;
Deise Auxiliadora de Freitas Rocha;
Gabriel Mendes Horevicht Laporte Mascarenhas;
Herbert Gonçalves Krettl;
Joel Ladislau de Melo Sousa;
José Bernardes Netto;
Leonardo Nicioli Bertucci

RESUMO

O sistema cardiovascular utiliza uma série complexa de mecanismos de controle para manter a homeostase. Esses controles utilizam mecanismos inter-relacionados e de múltiplas camadas que ajudam a minimizar a redundância e a duplicação do sistema. Eles utilizam diversos métodos, desde funções moleculares simples até princípios de dinâmica de fluidos em órgãos inteiros. Esta complexidade levou ao desenvolvimento de vários agentes terapêuticos que visam atuar em diferentes áreas e desencadear uma resposta fisiológica homeostática. Os números crescentes de mortalidade resultantes de doenças cardiovasculares resultaram em um consumo elevado de medicamentos que atuam no sistema cardiovascular, constituindo atualmente uma importante estratégia para o controle dos fatores de risco, aumento da taxa de sobrevida e melhoria da qualidade de vida dos pacientes. Os locais de ação desses fármacos são variados, dependendo do objetivo terapêutico desejado, incluindo redução da pressão arterial, melhora da oferta de oxigênio ao miocárdio, estabilização do ritmo cardíaco, entre outros.

PALAVRAS-CHAVE: Fármacos cardiovasculares. Doenças cardiovasculares. Antiarrítmicos. Anti-hipertensivos. Vasodilatadores.

1. ANATOMIA DA FIBRA MUSCULAR CARDÍACA E DOS SARCÔMEROS

Os músculos humanos são categorizados em 3 tipos: músculo esquelético, cardíaco e liso. As células que formam os músculos cardíacos são denominadas cardiomiócitos e são músculos estriados e involuntários. Às vezes, eles são vistos como intermediários entre os outros 2 tipos de músculos em termos de aparência, estrutura, metabolismo, acoplamento de excitação e mecanismo de contração. O músculo cardíaco compartilha algumas semelhanças com o músculo esquelético em sua aparência estriada e contração, e ambos são multinucleares em comparação às células musculares lisas mononucleares¹.

Porém, as miofibrilas das células musculares cardíacas podem ser ramificadas em vez de lineares e longitudinais, como nas células musculares esqueléticas. Esses ramos se interligam com os das fibras adjacentes por meio de junções aderentes. Essas junções permitem que o coração se contraia com força, sem romper as fibras. Além disso, os túbulos T no músculo cardíaco são maiores, mais largos e correm ao longo dos discos Z. Os músculos cardíacos contêm menos túbulos T em comparação com o músculo esquelético. Os túbulos T desempenham um papel crítico no acoplamento excitação-contração (AEC)¹.

As proteínas estruturais primárias do músculo cardíaco são a actina e a miosina, sendo os filamentos de actina finos, causando a aparência mais clara representada pelas bandas I no músculo estriado, enquanto o filamento de miosina mais espesso é representado por uma aparência mais escura nas bandas. As bandas A são divididas ao meio pela zona H, com a linha M passando pelo centro. A zona H se refere à parte da banda A onde não há sobreposição entre as bandas grossas e finas. As bandas I são divididas ao meio pelo disco Z².

Cada miofibrila é composta por arranjos de filamentos paralelos. Os filamentos finos são formados, principalmente, por actina e quantidades menores de troponina (TN) e tropomiosina. Os filamentos grossos, por sua vez, têm um diâmetro de 15 a 20 nm e são compostos por miosina. O conjunto de filamentos grossos e finos entre os discos Z é chamado de sarcômero. Moléculas de uma proteína gigante, a titina (2.500 kDa), se estendem da linha M ao disco Z e estão intimamente associadas à molécula de miosina. Eles parecem ancorar a rede de miosina à rede de actina e manter o padrão de estrias bem ordenado. Uma de suas funções é fornecer uma estrutura para a montagem de um número preciso de moléculas de miosina no filamento grosso. A titina também pode limitar o número de moléculas de actina nos filamentos finos².

Em uma miofibrila, o encurtamento dos sarcômeros reduz a miofibrila e as fibras musculares. A miosina cardíaca é a proteína motora diretamente responsável pela conversão da energia química na força mecânica, que resulta na contração cardíaca. Quando o músculo está relaxado, a miosina e a actina não estão envolvidas. Porém, quando o sarcômero é ativado e

contraído, as proteínas miosina e actina são envolvidas e o sarcômero é encurtado. A contratilidade cardíaca é impulsionada pelo sarcômero cardíaco, considerado uma das máquinas proteicas mais bem caracterizadas na biologia humana².

2. POTENCIAL DE AÇÃO CARDÍACA

Um potencial de ação originado no nó sinusal despolariza o cardiomiócito e o íon cálcio passa a integrar o citoplasma na fase 2 desse processo por meio do canal de cálcio tipo L, que está localizado no sarcolema. O cálcio intracelular desencadeia então a liberação de cálcio, que é armazenado no retículo sarcoplasmático pelos canais de liberação de cálcio. A ligação do cálcio livre ao TnC – parte do complexo proteico regulador ligado aos filamentos finos – induz uma mudança no complexo regulador de tal forma que o TnI expõe um sítio na molécula de actina capaz de se ligar à miosina ATPase (adenosina trifosfatase) localizada na cabeça da miosina³.

Essa ligação resulta na hidrólise do trifosfato de adenosina (ATP), que fornece energia para que ocorra uma mudança conformacional no complexo actina-miosina. Isso resulta em movimento (catraca) entre as cabeças da miosina e a actina, fazendo com que os filamentos de actina e miosina deslizem um sobre o outro e encurtem o comprimento do sarcômero. Os ciclos de catraca ocorrem enquanto o cálcio citosólico permanece aumentado. No final da fase 2, a entrada de cálcio na célula diminui e o cálcio é sequestrado pelo retículo sarcoplasmático por uma bomba de cálcio dependente de ATP, que reduz a concentração de cálcio citosólico e remove o cálcio do TnC³.

Em menor extensão, o cálcio citosólico é transportado para fora da célula pela bomba de troca sódio-cálcio. A redução do cálcio intracelular induz uma mudança conformacional no complexo Tn, levando à inibição do TnI do sítio de ligação à actina. Esta inibição desengata a cabeça da miosina e o local de ligação à actina. No final desse ciclo, um novo ATP se liga à cabeça da miosina, deslocando o difosfato de adenosina, e o comprimento inicial do sarcômero é restaurado. Caso o nível de cálcio citosólico não atinja o nível necessário, a função sistólica cardíaca se torna comprometida. Porém, se o nível de cálcio citoplasmático não conseguir atingir o nível inferior de repouso, ocorrerá disfunção diastólica cardíaca³.

O íon cálcio desempenha um papel extremamente importante na AEC no miocárdio. A maioria dos inotrópicos usados para tratar a insuficiência cardíaca congestiva, por exemplo, aumenta o nível de cálcio intracelular. O agonista do receptor b-adrenérgico ou inibidor da fosfodiesterase (PDE-i), por sua vez, atinge aumento da contratilidade miocárdica, estimulando a entrega de cálcio intracelular aos sarcômeros com o aumento do nível intracelular de adenosina 3',5'-monofosfato cíclico (cAMP). As evidências, no entanto, sugerem que esta via pode levar a resultados clínicos adversos³.

A terapia inotrópica atual (catecolaminas, PDE-i) foi associada a um risco 2 vezes maior de mortalidade hospitalar em comparação ao tratamento com vasodilatadores. A mortalidade hospitalar foi de 12,3% e 13,9% em pacientes que receberam milrinona ou dobutamina versus 4,7% e 7,1% naqueles que receberam nitratos ou nesiritide, respectivamente⁴. Fellahi et al⁵ avaliaram 657 indivíduos, 84 (13%) dos quais receberam catecolaminas, na maioria das vezes dobutamina (90%). Uma maior incidência de morbidade cardíaca grave (30% vs. 9%) e mortalidade intra-hospitalar por todas as causas (8% vs. 1%) foi observada no grupo de catecolaminas em comparação com o grupo controle.

Após ajuste para viés de canalização e fatores de confusão, a administração de catecolaminas foi significativamente associada à maior morbidade cardíaca após estratificação do escore de propensão, análise de covariância do escore de propensão, modelos estruturais marginais e correspondência do escore de propensão, mas não com mortalidade intra-hospitalar por todas as causas. O mecanismo potencial por trás desses resultados piores do que o esperado no grupo tratado com catecolaminas pode ser o aumento da velocidade da contração cardíaca, o que encurta o tempo de ejeção sistólica⁵.

3. FARMACOLOGIA CARDIOVASCULAR⁶⁻¹⁵

Conforme mencionado, o cálcio intracelular é um mediador chave no acoplamento da excitação elétrica à contração mecânica, sendo um importante determinante do estado contrátil do miocárdio. O tônus vascular dos vasos de resistência é regulado por fluxos iônicos através de diferentes tipos de canais de K^+ , Ca^{2+} e Cl^- . Grande parte da fisiologia humana – como, por exemplo, respostas a estímulos de hormônios, neurotransmissores, íons ou fótons – é regulada pela transdução de sinal ligada à proteína de ligação ao GTP (G), que serve como ponto de comunicação entre o ambiente extracelular e intracelular.

Os receptores adrenérgicos são moléculas que atravessam a membrana acopladas à adenilato ciclase por meio de uma proteína G localizada na membrana interna da célula. A sua ativação leva, em última análise, à modulação dos efetores a jusante. As proteínas G consistem em 3 subunidades (α , β e γ). A ligação de um agonista ao receptor adrenérgico substitui o difosfato de guanosina (GDP) pelo trifosfato de guanosina (GTP), fazendo com que a subunidade α da proteína G se liberte do complexo β - γ e atue como um mensageiro primário. Nos receptores β , estimula a adenilato ciclase e desencadeia a produção de cAMP, que, como segundo mensageiro no processo de transdução de sinal, ativa suas quinases alvo que fosforilam proteínas reguladoras e, por fim, aumentam os níveis de cálcio intracelular.

Os agonistas α -adrenérgicos puros também aumentam os níveis de cálcio intracelular ao estimular a fosfolipase C, uma enzima que catalisa a hidrólise do fosfatidil inositol em diacil glicerol e trifosfato de inositol. O

trifosfato de inositol estimula a liberação de cálcio do retículo sarcoplasmático e ambas as moléculas atuam como sensibilizadores miofilamentares de cálcio.

3.1 AGENTES ANTIARRÍTMICOS

Sob condições fisiológicas, a geração, condução e propagação do impulso elétrico ocorrem em tecidos excitatórios e condutores especializados dentro do miocárdio, sendo impulsionadas por uma sequência de fluxos iônicos por meio dos canais iônicos do sarcolema. O marcapasso do músculo cardíaco normal é o nó sinoatrial, localizado no átrio direito, abaixo e lateralmente ao óstio da veia cava superior, suprido pelo ramo nodal da artéria coronária direita. Sua frequência intrínseca (60–100 batimentos por minuto) é determinada pelo potencial transmembrana de repouso, pelo potencial limiar e pela frequência da despolarização diastólica espontânea da fase 4. O nó sinoatrial tem a inclinação mais acentuada da despolarização da fase 4 e, por isso, sua frequência intrínseca é a mais alta, tornando o marcapasso primário e dominante do coração.

Impulsos rítmicos e automáticos gerados pelo nó sinusal se espalham diretamente para o átrio direito por meio de suas próprias fibras sinusais não contráteis – que se fundem com fibras atriais excitáveis e contráteis – e para o átrio esquerdo pelo feixe de Bachmann. O impulso elétrico do átrio direito se propaga por meio de três outros tratos internodais, incluindo as vias posterior (Thorel) e mediana (Wenkebach) até o nó atrioventricular (AV). O nó AV – localizado no lado atrial direito do septo interatrial, atrás da válvula tricúspide e superior ao seio coronário – atrasa os impulsos dos átrios em cerca de 70–100 ms antes de permitir que eles passem para o feixe de His. Essas velocidades de condução lentas permitem que os átrios se esvaziem antes do início da contração ventricular. Principal regulador da frequência ventricular na fibrilação e flutter atrial, o nó AV tem uma frequência intrínseca de 40 a 60 batimentos por minuto, sendo considerado um marcapasso intrínseco latente.

Localizado logo acima do septo interventricular (SIV), o feixe de His é suprido pelas perfurantes septais da artéria coronária descendente anterior esquerda (LAD), assim como pela artéria descendente posterior. Como marcapasso latente, sua frequência intrínseca é de 20 a 40 batimentos por minuto. Do feixe de His, os impulsos viajam rapidamente em ambos os lados da porção membranosa do septo interventricular (SIV), para despolarizar o esquerdo (ramo esquerdo, LBB) e o direito (ramo direito, RBB) ventrículos. O ramo esquerdo se divide ainda em fascículos anterior e posterior. Ambos os feixes terminam nas fibras de Purkinje que penetram no miocárdio ventricular, iniciando sua contração do endocárdio em direção ao epicárdio. Uma sequência organizada de geração e condução de impulso é necessária para que os cardiomiócitos se contraíam sincronicamente e, por contração coordenada da câmara, mantenham o débito cardíaco.

3.1.2 Mecanismos de disritmias cardíacas

Arritmias cardíacas são comumente definidas como anormalidades na sequência normal de geração e propagação de impulsos dentro do miocárdio. Embora arritmias benignas – como, por exemplo, contrações atriais prematuras, contrações ventriculares prematuras isoladas ou fibrilação atrial na ausência de doença cardíaca estrutural – sejam comuns, arritmias ventriculares malignas (taquicardia ventricular monomórfica ou polimórfica, fibrilação ventricular) são responsáveis por cerca de 180 mil a 250 mil mortes cardíacas súbitas, somente nos Estados Unidos.

As causas subjacentes incluem hipoxemia arterial, acidose ou alcalose, anormalidades eletrolíticas, isquemia, aumento da atividade simpática, dilatação atrial ou ventricular ou drogas pró-arritmogênicas. Em alguns casos, a correção desses fatores é suficiente para suprimir as ectopias cardíacas. Porém, quando esses procedimentos não controlam as arritmias cardíacas e/ou ocorre comprometimento hemodinâmico, ou a presença de um distúrbio aumenta o risco de uma arritmia com risco de vida, a administração de agentes antiarrítmicos pode ser utilizada. Os principais mecanismos de disritmias cardíacas foram identificados como:

- 1) Atividade focal devido à geração anormal de impulso, que resulta em:
 - Aumento ou redução da automaticidade normal – como na taquicardia sinusal e bradicardia sinusal, ritmo juncional acelerado;
 - Automaticidade anormal aumentada das fibras de Purkinje, miócitos atriais ou ventriculares, ou seja, células que normalmente não apresentam automatismo – por exemplo, taquicardia atrial ou ritmo idioventricular acelerado. As fibras de Purkinje são sensíveis às catecolaminas e sua ativação pode ser estimulada pelo aumento do tônus simpático, como ocorre durante a isquemia miocárdica;
 - Atividade desencadeada – ocorre quando pós-despolarizações precoces e pós-despolarizações tardias iniciam despolarizações múltiplas espontâneas, como em torsades de pointes ou arritmias ventriculares no contexto de toxicidade digitálica.

- 2) Condução anormal

Condução retardada, como em bloqueios atrioventriculares, ou mecanismos de reentrada – por exemplo, reentrada no nodal SA, flutter atrial, taquicardia por reentrada no nodal AV ou taquicardia ventricular. As taquicardias reentrantes podem ser geradas por 3 mecanismos: reflexão, reentrada de movimento circense e reentrada de fase 2. A reentrada do movimento circense devido a um bloqueio anatômico ou funcional é um mecanismo importante e o mais comum. Para que ocorra um circuito reentrante, 2 vias condutoras paralelas devem ser conectadas com tecido condutor, capaz de formar um

circuito elétrico. Uma dessas vias deve ter um período refratário mais longo que o da outra via (via A), enquanto a via com o período refratário mais curto (via B) deve conduzir impulsos mais lentamente. Uma vez que um impulso extra (como contração prematura) encontra essas 2 vias separadas, ou seja, quando a via A é incapaz de ser despolarizado por estar no período refratário, mas a via B é capaz de despolarização, o impulso será conduzido pela via B. O sinal então viaja para a extremidade distal da via A para se reconectar a ela, se não for mais refratário, então é conduzido retrógrado para o local onde se reconecta com a via B. A via B tem um período refratário mais curto e, portanto, se recupera mais rápido: o impulso viajará para a via B, onde entrará novamente naquela parte do circuito, completando o loop.

A microrreentrada ocorre com taquicardia ventricular por condução ao redor do tecido cicatricial, como no infarto do miocárdio (IM), e por condução por vias acessórias ocultas, como na síndrome de Wolff-Parkinson-White.

3.1.3 Agentes antiarrítmicos

O manejo farmacológico das arritmias ocorre quando o tratamento das causas subjacentes não resolve a arritmia, que, por sua vez, gera comprometimento hemodinâmico ou aumenta o risco de vida. O sistema de classificação de medicamentos antiarrítmicos mais utilizado foi proposto por Vaughan Williams, classificando os agentes antiarrítmicos com base na sua capacidade de parar uma arritmia, bloqueando correntes iônicas específicas durante o potencial de ação.

Canais específicos de íons existem em 3 estágios diferentes. Durante a fase ascendente (fase 0) do potencial de ação, os canais estão ativados. A fase de platô da repolarização (fase 2) corresponde ao estado inativado – durante o período refratário efetivo, os canais não respondem a estímulos novos ou continuados. Por fim, os canais iônicos se fecham durante a fase de repouso (fase 4).

Os efeitos no potencial de ação e no período refratário efetivo do potencial de ação cardíaco determinam o efeito clínico dos medicamentos antiarrítmicos, que bloqueiam o fluxo interno de íons sódio, retardando a condução e resultando na supressão da velocidade máxima de subida do potencial de ação cardíaco. Os bloqueadores dos canais de potássio prolongam a repolarização, estendendo a duração do intervalo QTc. Os canais de cálcio do tipo L e T estão presentes no miocárdio e são alvos dos bloqueadores dos canais de cálcio.

3.1.3.1 Classificação

3.1.3.1.1 Classe I

Os medicamentos antiarrítmicos de classe I são inibidores rápidos dos canais de sódio. Os canais rápidos de sódio são bloqueados durante a despolarização da fase 0 (curso ascendente) e da fase 4 do potencial de ação, com reduções resultantes na amplitude e taxa do potencial de ação e na velocidade de condução.

Classe IA – quinidina, procainamida e disopiramida são alguns dos medicamentos que estimulam o potencial de ação e o período refratário efetivo, inibindo dos canais de sódio, e o prolongamento da repolarização, refletindo o bloqueio dos canais de potássio. São considerados estabilizadores de membrana no tratamento de arritmias atriais, nodais AV e ventriculares e podem prolongar os intervalos QRS e QT.

- **Quinidina** – tem efeitos parassimpáticos e alfa-bloqueadores leves e diminui a resistência vascular sistêmica (RVS);
- **Procainamida** – suprime contrações atriais e ventriculares prematuras e previne a precipitação de fibrilação ou flutter atrial. Aumenta a refratariedade e pode prevenir taquicardias por reentrada na via acessória. Níveis séricos elevados podem causar depressão miocárdica direta e bradicardia, necessitando de estimulação temporária ou administração de beta-agonistas. A procainamida e o seu metabolito ativo N-acetilprocainamida podem induzir o prolongamento do intervalo QT e torsades de pointes. A terapia de longo prazo pode causar sintomas semelhantes aos do lúpus;
- **Disopiramida** – tem efeito vagolítico dose-dependente e reversível pela piridostigmina. Deprime a contratilidade miocárdica e aumenta a RVS, podendo precipitar ou exacerbar a insuficiência cardíaca congestiva.

Classe IB – lidocaína, tocainida e mexiletina são exemplos de bloqueadores de canais de sódio menos poderosos. Eles encurtam a duração do potencial de ação e o período refratário em miócitos ventriculares normais. Os medicamentos de classe II têm efeito mínimo sobre a inotropia ou RVS. No tecido isquêmico, a lidocaína pode bloquear os canais dependentes de trifosfato de adenosina, evitando o encurtamento da despolarização ventricular mediado pela isquemia. Também deprime a inclinação da despolarização da fase 4 nas fibras de Purkinje e aumenta o limiar de fibrilação nos miócitos ventriculares. Sinais de toxicidade são frequentes com concentrações acima de 9 mcg/ml.

Classe IC – flecainida, propafenona integram a lista de medicamentos da classe IC, sendo potentes bloqueadores dos canais de sódio, indicados para o tratamento de arritmias ventriculares. Eles diminuem a taxa de despolarização da fase 0 e a velocidade de condução e exercem pouco efeito na duração do potencial de ação e no período refratário efetivo

nas células musculares ventriculares, mas encurtam a duração dos potenciais de ação nas fibras de Purkinje. A falta de homogeneidade na taxa de repolarização cardíaca e o abrandamento da condução cardíaca podem contribuir para seus efeitos prodrítmicos, especialmente em pacientes com histórico de IM, disfunção ventricular esquerda ou taquicardia ventricular sustentada prévia. Esses medicamentos, principalmente a flecainida, deprimem a inotropia e prolongam os intervalos PR e QT.

3.1.3.1.2 Classe II

Os medicamentos de classe II são bloqueadores dos receptores beta-adrenérgicos. Os antagonistas dos receptores beta-adrenérgicos diminuem a taxa de despolarização espontânea da fase 4, importante na supressão de arritmias ventriculares durante isquemia e reperfusão. São eficazes no tratamento de estados de doença mediados adrenergicamente, em que o aumento da despolarização da fase 4 e da velocidade de condução, assim como um período refratário mais curto, contribuem para uma maior automaticidade. Os betabloqueadores diminuem a taxa de V_{max} do potencial de ação, prolongam sua duração e o período refratário efetivo. A desaceleração da frequência cardíaca induzida por medicamentos, com diminuição das necessidades de oxigênio do miocárdio, é desejável em pacientes com doença arterial coronariana. Os betabloqueadores reduzem a frequência sinusal, prolongam a condução nodal AV e aumentam a refratariedade e o intervalo PR no ECG. O esmolol é usado para converter a fibrilação atrial com resposta ventricular rápida em ritmo sinusal normal ou para manter uma frequência ventricular lenta. Também reverte os efeitos de redução do limiar de fibrilação das catecolaminas.

3.1.3.1.3 Classe III

Medicamentos da classe III são bloqueadores dos canais de potássio, incluindo amiodarona, bretílio, sotalol, capazes de prolongar a repolarização cardíaca, a duração do potencial de ação e o período refratário efetivo, possivelmente por interferência na troca de sódio e cálcio. Esses efeitos são benéficos na prevenção de arritmias cardíacas, diminuindo a proporção do ciclo cardíaco durante o qual as células miocárdicas são excitáveis e suscetíveis a um evento desencadeante. As taquicardias reentrantes podem ser suprimidas se a duração do potencial de ação for maior que a duração do ciclo do circuito de taquicardia.

- **Amiodarona** – além dos efeitos de classe III, também apresenta propriedades de bloqueio dos canais de Na^+ classe I, bloqueio beta de classe II e bloqueio dos canais de Ca^{2+} classe IV. Prolonga a repolarização e o potencial de ação cardíaco, produz cronotropia negativa nos tecidos nodais e, como bloqueador dos canais de Ca^{2+} e K^+ , retarda a velocidade de condução nodal SA e aumenta o período

refratário. É um antagonista dos receptores α e β com potencial vasodilatador e depressor do miocárdio. Pode produzir bradicardia sinusal ou bloqueio cardíaco, necessitando da administração de cronotrópicos positivos ou início de estimulação temporária. Os efeitos colaterais de longo prazo incluem fibrose pulmonar, microdepósitos na córnea, cirrose hepática, hipertireoidismo ou hipotireoidismo.

- **Sotalol** – é uma mistura de isômeros com efeitos semelhantes de classe III, utilizado no tratamento de fibrilação atrial ou flutter atrial e arritmias ventriculares. Seu isômero L atua como antagonista beta, enquanto o isômero D pode aumentar a mortalidade em pacientes com disfunção ventricular e IM recente. Não possui atividade simpatomimética intrínseca ou propriedades estabilizadoras de membrana. A menor incidência de efeitos de disritmia observada com amiodarona e sotalol racêmico pode estar relacionada aos efeitos benéficos de classe II.

3.1.3.1.4 Classe IV

- Bloqueadores dos canais de cálcio: Esses agentes atuam inibindo as correntes lentas de entrada de cálcio que podem contribuir para o desenvolvimento de arritmias ventriculares. Esses medicamentos são úteis no tratamento de taquicardias ventriculares idiopáticas. Os bloqueadores dos canais de cálcio prolongam o bloqueio neuromuscular.

3.2 AGENTES ANTIANGINOSOS

Sob condições fisiológicas normais, o fornecimento de oxigênio é adequado para atender à demanda celular de oxigênio e manter o metabolismo aeróbio. A proporção entre o consumo de oxigênio e o oxigênio disponível para os tecidos é a proporção de extração de oxigênio, que varia para diferentes órgãos. Nos períodos de maior carga de trabalho e demanda celular e/ou redução da oferta, o metabolismo aeróbio pode ser mantido independentemente do fluxo sanguíneo, aumentando a extração de oxigênio. A entrega crítica de oxigênio é o ponto em que a taxa de extração é aumentada, e qualquer diferença adicional entre a demanda e a oferta levará à hipóxia tecidual e ativação de vias metabólicas anaeróbicas. Quando o consumo de oxigênio pelo miocárdio excede a reserva de suprimento sanguíneo coronariano para atender a uma determinada demanda de oxigênio, a isquemia é desencadeada. A alta taxa de extração de oxigênio do coração, de 60 a 70%, pode torná-lo suscetível até mesmo a curtos períodos de isquemia.

Os principais determinantes do suprimento miocárdico de oxigênio são o fluxo sanguíneo coronariano e o conteúdo arterial de oxigênio.

O fluxo sanguíneo coronário também é determinado pela patência, pressão de perfusão e resistência vascular coronária. Os três principais determinantes da demanda miocárdica de oxigênio são a frequência cardíaca, o estado inotrópico e a tensão da parede. A farmacoterapia antianginosa é indicada quando o desequilíbrio oferta/demanda resulta em isquemia.

3.2.1 Vasodilatadores coronários

3.2.1.1 Nitroglicerina

A nitroglicerina é um relaxante muscular liso, independente do endotélio, que atua predominantemente nos vasos de capacitância venosa e nas grandes artérias coronárias epicárdicas, maximizando o fluxo sanguíneo para as áreas subendocárdicas. Seus efeitos venodilatadores periféricos são significativos mesmo em doses baixas e não são dependentes da dose, enquanto a dilatação da condutância periférica e dos vasos de resistência ocorre em doses mais altas, e aumentos adicionais na dose resultam em vasodilatação mais pronunciada. A nitroglicerina reduz a demanda miocárdica de oxigênio, aumentando sua oferta, reduzindo a pré-carga e a dimensão ventricular e a tensão da parede, dilatando as artérias coronárias normais e ateroscleróticas e melhorando a circulação colateral. O grau em que as coronárias são capazes de dilatar depende do tônus vascular basal. A nitroglicerina produz um efeito vasodilatador arterial pulmonar e sistêmico dependente da dose e diminui as pressões de enchimento cardíaco. Seu uso é indicado no tratamento inicial de quase todos os tipos de isquemia miocárdica, assim como no manejo da hipertensão e da insuficiência cardíaca, e sua meia-vida de eliminação é de aproximadamente 1,5 min.

3.2.1.1.1 Mecanismo de ação

Depois de entrar nas células musculares lisas, a nitroglicerina gera óxido nítrico (NO) por meio de uma via dependente da glutatona, que estimula a produção cíclica de GMP e causa vasodilatação periférica por uma sequência de fosforilação e desfosforilação de proteínas. A produção de NO via estimulação da guanilato ciclase e produção de cGMP é um processo dependente do grupo sulfidrila (SH). A depleção dos grupos SH por exposição prolongada leva a uma tolerância dependente da dose e duração, que pode se manifestar nas primeiras 24 horas de tratamento. A restauração dos suprimentos de SH com agentes redutores, como, por exemplo, N-acetilcisteína não reverte a tolerância ao nitrato. Por isso, recomenda-se um intervalo sem medicamento de 12 a 24 horas para manter sua eficácia. A isquemia miocárdica de rebote pode ocorrer durante esses intervalos.

3.2.1.1.2 Uso clínico comum

A nitroglicerina está disponível em formulações intravenosas (IV), sublinguais ou tópicas. Uma dose intravenosa típica para tratar isquemia aguda é de 50–10 mcg. Para uma infusão contínua, o intervalo de dose é de 0,1–7 mcg/kg/min.

3.2.2 Drogas cardioinibitórias

3.2.2.1 Bloqueadores Beta-Adrenérgicos

Os betabloqueadores são antiarrítmicos de classe II, que contam com várias propriedades benéficas no tratamento da isquemia cardíaca. Suas propriedades inotrópicas negativas, cronotrópicas negativas e anti-hipertensivas permitem redução no consumo de oxigênio e aumento no suprimento sanguíneo durante a diástole. Os betabloqueadores retardam a despolarização diastólica espontânea e encurtam a duração dos potenciais de ação cardíacos. Também reduzem a dimensão do IM.

Na ausência de contraindicações – incluindo choque cardiogênico, insuficiência cardíaca descompensada, bradicardia sinusal grave, bloqueio atrioventricular de segundo ou terceiro grau ou broncoespasmo ativo –, devem ser administrados precocemente no tratamento da isquemia miocárdica. Embora a administração precoce não tenha demonstrado melhorar a sobrevida em curto prazo, os betabloqueadores diminuem o reinfarto e a frequência de arritmias ventriculares, sendo seu uso associado ao benefício de mortalidade após IM.

3.2.2.1.1 Mecanismo de ação

Os betabloqueadores são inibidores competitivos e reversíveis dos receptores beta-adrenérgicos. Os receptores beta-adrenérgicos são receptores acoplados à proteína G. A estimulação por seus agonistas ativa a adenilato ciclase para produzir AMP cíclico. O AMP cíclico, por sua vez, ativa as vias das proteínas quinases com fosforilação dos canais de cálcio do tipo L e da troponina C, sendo o efeito líquido aumentado a inotropia, a cronotropia positiva e a dromotropia. Essas respostas são todas atenuadas pela ocupação do receptor por antagonistas beta.

- **Propranolol** – é um bloqueador não seletivo dos receptores β (beta)-1 e β (beta)-2, sem atividade do receptor alfa. Por ser o betabloqueador mais solúvel, seu uso está associado a maior frequência de efeitos colaterais no sistema nervoso central. É bem absorvido quando tomado por via oral. Para um efeito comparável, são necessárias doses orais mais elevadas do que intravenosas, devido ao seu metabolismo hepático de primeira passagem elevado (90%). Seu metabólito ativo não contribui para o efeito clínico

primário, decorrente de sua meia-vida curta. O propranolol reduz o débito cardíaco ao diminuir a frequência cardíaca e a contratilidade miocárdica, efeitos proeminentes em estados de doença causados pela simpatia. Devido ao antagonismo do receptor β -2, o propranolol pode estimular a resistência vascular sistêmica e coronariana. O aumento da resistência das vias aéreas pode ser provocado em pacientes asmáticos e o fluxo sanguíneo renal e hepático é reduzido com sua administração.

- **Metoprolol** – foi o primeiro antagonista seletivo do receptor β -1 usado na prática clínica para prevenir o aumento da cronotropia e inotropia em resposta à estimulação simpática. A seletividade do receptor está relacionada à dose. O metoprolol é lipossolúvel e se difunde facilmente nas regiões isquêmicas do que os medicamentos hidrofílicos. Cinquenta por cento da droga administrada é metabolizada durante o metabolismo hepático de primeira passagem. Na dose intravenosa de 0,2 mg/kg, o bloqueio máximo dos receptores beta é alcançado.
- **Esmolol** – é um agente cardiosseletivo de curta ação, metabolizado pelas esterases das hemácias. É um agente bloqueador β -1, produzindo reduções na frequência cardíaca e na contratilidade. Não é capaz de bloquear os receptores β -2 vasculares periféricos, por isso a redução da pressão arterial e do índice cardíaco é mais pronunciada devido à vasodilatação periférica sem oposição. Tem sido utilizado com segurança em pacientes com doença reativa das vias aéreas.
- **Sotalol** – é um agente antiarrítmico de classe III com efeitos antagonísticos tanto nos receptores β quanto nos canais de K^+ .

3.2.2.2 Bloqueadores dos Canais de Cálcio (BCCs)

Correspondem a um grupo diversificado de agentes que inibem seletivamente o influxo de cálcio nas células musculares lisas miocárdicas e vasculares. As dihidropiridinas – incluindo nifedipina, nicardipina, nimodipina, amlodipina, felodipina, isradipina – exercem seu efeito nos leitos arteriolas periféricos e promovem vasodilatação periférica com pouco efeito direto na frequência cardíaca, na condução AV e na inotropia. Eles podem provocar ativação simpática reflexa por meio do reflexo barorreceptor. As não-dihidropiridinas – como fenilalquilaminas (verapamil) e benzotiazepinas (diltiazem) –, por outro lado, bloqueiam os canais de cálcio nodais AV e têm efeitos inotrópicos, cronotrópicos e dromotrópicos negativos significativos.

Os principais efeitos anti-isquêmicos ocorrem devido a sua capacidade de reduzir o consumo de oxigênio pelo miocárdio, deprimindo a contratilidade, a frequência cardíaca e a pós-carga sistêmica e aumentando a oferta de oxigênio por vasodilatação coronariana e colateral. Os bloqueadores dos canais de cálcio são preferidos na angina vasospástica,

esquerda deprimida. Por isso, o verapamil deve ser evitado na insuficiência cardíaca sintomática, bradicardia grave, disfunção do nó sinusal e bloqueio do nó AV. Estes efeitos podem ser aumentados com o bloqueio β . Na presença de bloqueio cardíaco induzido por medicamentos, o isoproterenol pode ser útil para aumentar a frequência cardíaca. O verapamil também pode precipitar disritmias em pacientes com síndrome de Wolff-Parkinson-White e tem demonstrado eficácia no tratamento da cardiomiopatia hipertrófica com ou sem obstrução da via de saída do ventrículo esquerdo. Também pode ser útil no tratamento do trabalho de parto prematuro, assim como de taquidisritmias fetais e maternas. É capaz de diminuir o fluxo sanguíneo uterino e deve ser administrado com cautela em parturientes com perfusão útero-placentária prejudicada.

Benzotiazepínicos – bloqueiam o canal tipo L por meio de um mecanismo que ainda não é totalmente compreendido. O diltiazem pode atuar na bomba de Na^+/K^+ , diminuindo a quantidade de Na^+ intracelular disponível para troca com o cálcio extracelular, inibindo a ligação cálcio-calmodulina.

- **Diltiazem** – assim como o verapamil, bloqueia os canais de cálcio no nó AV. É considerado tratamento de primeira linha para taquidisritmias supraventriculares. Também pode ser usado para o controle da hipertensão essencial crônica. Tem efeitos cardiodepressores mínimos e não que interage com betabloqueadores para diminuir a contratilidade.

3.3 INOTRÓPICOS E VASOPRESSORES

Os receptores adrenérgicos alfa e beta são receptores acoplados à proteína G – responsáveis pela ligação de catecolaminas endógenas e sintéticas – presentes em vários tipos de células: terminais nervosos simpáticos pré e pós-sinápticos; assim como células musculares cardíacas, esqueléticas ou lisas; hepatócitos; ilhotas pancreáticas; tecido adiposo; plaquetas; e o aparelho justaglomerular renal. Os receptores alfa são encontrados na vasculatura periférica e pulmonar e têm 2 subtipos (alfa-1 e alfa-2).

Os receptores beta-1 adrenérgicos, por sua vez, são encontrados no nó sinusal, no nó AV e no miocárdio, enquanto os receptores beta-2 estão localizados no músculo liso da árvore brônquica, em alguns vasos coronários, nas artérias do músculo esquelético, no trato gastrointestinal e na bexiga urinária.

3.3.1 Agonistas de receptores adrenérgicos

3.3.1.1 Epinefrina

A adrenalina é uma catecolamina endógena produzida pela medula adrenal. É um potente agonista direto alfa-1, alfa-2, beta-1, beta-2-adrenérgico. Em todas as faixas de dosagem tem fortes efeitos inotrópicos positivos. A resistência vascular periférica varia de acordo com o efeito dominante dos receptores ativados: em doses baixas ($\beta > \alpha$) a RVS geralmente está diminuída. Em doses moderadas (β comparável a α), a RVS pode permanecer inalterada. Em doses elevadas ($\alpha > \beta$), a RVS aumenta.

Responsável pelo aumento do consumo de oxigênio pelo miocárdio, a adrenalina é um agente de primeira linha no tratamento de assistolia ou parada cardíaca por fibrilação ventricular; choque cardiogênico quando administrada com vasodilatador, como nicardipina ou milrinona; baixo débito cardíaco após separação da circulação extracorpórea; droga de escolha em anafilaxia e reações anafilactóides; asma grave devido aos seus efeitos. Atualmente não é recomendada como pressor de primeira linha no tratamento da sepse.

3.3.1.2 Norepinefrina

A noradrenalina é uma catecolamina endógena produzida pela medula adrenal e pelos neurônios simpáticos, que estimula os receptores alfa e beta adrenérgicos e atua tanto como hormônio quanto como neurotransmissor simpático pós-sináptico primário. Seus efeitos farmacológicos são predominantes nos receptores alfa-1 periféricos, resultando em vasoconstrição dos vasos de resistência e de capacitância. Na maioria das faixas de dosagem, a noradrenalina aumenta a pressão arterial média sistêmica e pulmonar. Em faixas de doses baixas, seus efeitos beta-1 menos potentes – traduzidos em aumento da frequência cardíaca, inotropia positiva e leve aumento no débito cardíaco – tornam-se perceptíveis. A norepinefrina não tem efeitos beta-2 significativos. É usada clinicamente como, sendo o agente de escolha no choque séptico e em outros estados onde o tônus simpático normal é perdido. Oferece suporte hemodinâmico de curto prazo no choque não hipovolêmico.

3.3.1.3 Dopamina

A dopamina é uma catecolamina endógena, precursora da epinefrina e da norepinefrina, encontrada na medula adrenal e nas terminações nervosas periféricas. Tem efeitos nos receptores alfa, beta e dopaminérgicos. Em doses mais baixas, seus efeitos dopaminérgicos são dominantes, resultando na dilatação dos leitos vasculares cerebrovasculares, renais e mesentéricos, enquanto em doses baixas a moderadas, seus efeitos beta-1-

adrenérgicos são predominantes, resultando em aumento da frequência cardíaca, da contratilidade e do débito cardíaco. Em doses elevadas predominam os seus efeitos alfa-1-agonistas, elevando a RVS, a RVP e diminuindo a perfusão periférica. É um inotrópico misto e vasoconstritor eficaz. Porém, não é recomendada como terapia de primeira linha no tratamento do choque séptico, devido aos efeitos colaterais associados ao seu uso.

Tem efeitos cronotrópicos positivos em todas as faixas de dose e, em faixas de dose mais altas, pode induzir arritmias devido ao aumento da excitabilidade e da condução. Não tem efeitos beta-2 significativos. A dopamina causa menor aumento no consumo de oxigênio do que o isoproterenol. É indicada no tratamento de hipotensão devido à baixa RVS ou ao débito cardíaco. Pode ser a primeira escolha para temporizar a hipotensão até que o volume intravascular seja restaurado. As evidências atuais desencorajam seu uso para tratar insuficiência ou falência renal, pois não proporcionam benefício de mortalidade ou redução de risco.

3.3.1.4 Dobutamina

A dobutamina é um derivado sintético da dopamina que não afeta a liberação endógena de norepinefrina. É uma mistura racêmica de enantiômeros de (-) dobutamina com propriedades vasoconstritoras (agonista alfa-1) e (+) dopamina com propriedades vasodilatadoras (antagonistas alpha-1). É um beta-1-agonista miocárdico com efeito inotrópico positivo predominante. Seus efeitos beta-2 e alpha-1 são limitados e precisam de efeitos beta-2.

No coração, aumenta a contratilidade miocárdica e o consumo de oxigênio e o débito cardíaco, elevando, com isso, a frequência cardíaca e o volume sistólico. O estímulo do trabalho miocárdico é compensado pelo aumento do fluxo sanguíneo coronariano. Em todos os leitos vasculares sistêmicos e vasos sanguíneos pulmonares, atua como vasodilatador, podendo causar hipotensão. Isso é mediado principalmente pelos seus efeitos beta-2 ligeiros, que não são parcialmente contrariados pelos efeitos beta-2 da dobutamina.

É clinicamente utilizada como suporte inotrópico de curto prazo em estados de baixo débito cardíaco, com mais frequência na insuficiência ventricular direita, redução da pós-carga na insuficiência cardíaca sistólica esquerda e/ou direita (congestão pulmonar, choque cardiogênico; droga de escolha na insuficiência cardíaca direita), ecocardiografia de estresse. Pode ser combinada com dopamina para aumentar a pré-carga, a contratilidade e a resistência vascular sistêmica.

3.3.1.5 Dopexamina

A dopexamina é um análogo sintético da dobutamina com inotropia positiva, cronotropia positiva e ação vasodilatadora periférica, além de apresentar atividade mínima dos receptores alfa. É um potente agonista dos receptores DA1, reduzindo, com isso, a resistência renovascular. É indicada no tratamento de estados de baixo débito cardíaco. Apesar de ser amplamente utilizada na Europa, a dopexamina não é aprovada pela Food and Drug Administration (FDA).

3.3.1.6 Efedrina

A efedrina é um derivado de alcaloide com efeitos simpatomiméticos. Possui agonista direto leve nos receptores alfa-1, beta-1 e beta-2 e leva à liberação indireta de norepinefrina dos neurônios. É um pressor e inotrópico facilmente titulável, com curta duração de ação, que não reduz o fluxo sanguíneo placentário sendo, portanto, segura para administração durante a gravidez. Clinicamente é indicada para correção de hipotensão e bradicardia, induzidas por medicamentos sob anestesia geral; ou simpatectomia, induzida por medicamentos, com hipovolemia relativa resultante e baixa RVS após a colocação de bloqueio neuroaxial. Pode ser usada para temporizar a pressão arterial na hipovolemia até que o volume intravascular seja restaurado.

3.3.1.7 Fenilefrina

A fenilefrina é uma não-catecolamina sintética com alfa-1 pós-sináptico quase seletivo e efeitos beta mínimos. Devido aos efeitos vasoconstritores nos vasos de resistência, é amplamente utilizada no tratamento da hipotensão induzida por medicamentos no intraoperatório. Tem potência vasoconstritora é inferior à da epinefrina e da norepinefrina. É um alfa-agonista direto com curta duração de ação. Aumenta a resistência vascular sistêmica e pulmonar. A fenilefrina contrai os vasos sanguíneos coronários e aumenta o fluxo sanguíneo coronário. Contrai os vasos cerebrais e renais, mas não compromete o fluxo sanguíneo para esses órgãos.

Também pode reduzir o suprimento sanguíneo renal, muscular esquelético, mesentérico e cutâneo. A necessidade miocárdica de oxigênio permanece inalterada, a menos que haja hipertensão. A bradicardia reflexa mediada vagamente ocorre como resposta ao aumento da resistência vascular e geralmente responde bem à atropina. Essa resposta pode ser bloqueada pela atropina. Seus efeitos no débito cardíaco parecem ser determinados pela dependência da pré-carga.

Seu uso clínico é mais comum nos estados de RVS baixa, na hipotensão iatrogênica, no choque não hipovolêmico, tratamento de hipotensão em pacientes com doença arterial coronariana, estenose aórtica, tetralogia de Fallot para neutralizar o shunt da direita para a esquerda ou

estenose subaórtica hipertrófica idiopática. Embora não seja prejudicial, a fenilefrina não é a droga de escolha no choque séptico devido à sua potência diminuída em relação à norepinefrina.

3.3.1.8 Isoproterenol

O isoproterenol é um agonista direto puro dos receptores beta-1 e beta-2. Aumenta o débito cardíaco ao elevar a frequência cardíaca, potencializando a contratilidade miocárdica e reduzindo a pós-carga. Quando inalados, os receptores beta-2 medeiam seus efeitos broncodilatadores. Clinicamente, é indicada nos casos em que a bradicardia não responde à atropina na ausência de marcapasso temporário e no tratamento do baixo débito cardíaco nos casos, em que é necessário aumentar a inotropia e cronotropia, a exemplo do coração desnervado, em pacientes pediátricos com volume fixo de stroke ou ressecção de aneurisma ventricular. Além disso, é usada no tratamento da hipertensão pulmonar; no estado asmático, exigindo, para isso, monitorização cardíaca contínua; na overdose de betabloqueador e no bloqueio cardíaco.

3.3.2 Vasoconstritores não adrenérgicos

3.3.2.1 Vasopressina

A vasopressina é um nonapeptídeo antidiurético de ocorrência natural, sintetizado como um pró-hormônio, principalmente no supraóptico e nos núcleos paraventriculares do hipotálamo posterior. Depois de se ligar à proteína transportadora neurofisina, é transportada pelo trato hipofisário supraóptico para a hipófise posterior, onde é armazenada e liberada na circulação quando a osmolalidade plasmática é superior à fisiológica ou quando há hipovolemia profunda.

As concentrações plasmáticas normais são inferiores a 4 pg/ml. A meia-vida da vasopressina endógena é de 10 a 35 minutos, sendo metabolizada pelas vias renal e hepática. Devido à atividade da tripsina no trato gastrointestinal, deve ser administrada por via parenteral ou intranasal. Em concentrações superiores às necessárias para seu efeito antidiurético, atua como vasoconstritor não adrenérgico nos leitos vasculares periféricos. Precisa completamente de efeitos beta-adrenérgicos. Por isso, produz menos taquicardia em comparação aos agonistas adrenérgicos. Em estados de choque graves ou em condições de vasoplegia refratária, uma deficiência nos níveis de vasopressina pode exigir a restauração de sua concentração fisiológica por meio de sua administração exógena em baixas doses.

Os efeitos da vasopressina são mediados por uma família de receptores de vasopressina acoplados à proteína G. V1a e V1b estão ligados à proteína Gq, enquanto V2 são receptores ligados à proteína Encontrado

principalmente no músculo liso vascular do leito dos vasos sistêmicos, coronários, esplâncnicos e renais, o V1a medeia a resposta pressora pelo aumento da resistência vascular periférica. A infusão intra-arterial de vasopressina contrai os principais ramos da artéria celíaca, exceto a artéria hepática. Também exerce um efeito vasodilatador pulmonar, induzindo a síntese endotelial constitutiva do óxido nítrico e aumentando a produção de óxido nítrico.

Os efeitos vasodilatadores da vasopressina são mediados por receptores endoteliais de ocitocina. O V1a também é expresso em diversos tecidos, incluindo os hepáticos, neuronais centrais e miometriais, além das plaquetas. Os receptores V1a estão ligados à proteína Gq, ativam a fosfolipase C e aumentam o cálcio intracelular, levando à vasoconstrição, enquanto os receptores V1b ativam a liberação do hormônio adrenocorticotrófico (ACTH) pela glândula pituitária anterior.

Os receptores V2, por sua vez, estão localizados nos túbulos distais e nos ductos coletores dos rins e desempenham um papel na regulação homeostática do volume plasmático e preservação da osmolalidade sérica. Também estão ligados à proteína Gs e ativam a adenilato ciclase para aumentar os níveis intracelulares de AMPc. Isso leva à mobilização dos canais de aquaporina 2 – assim como sua inserção na superfície luminal dos túbulos coletores – e ao aumento da reabsorção de água. Os receptores V2 também são expressos nas células endoteliais, onde estão envolvidos na liberação do fator von Willebrand (VWF) e do fator VIII (F VIII). O VWF protege o F VIII da degradação e desempenha um papel importante na ligação das plaquetas ao local do sangramento.

Atualmente, o uso da vasopressina é recomendado no tratamento da vasoplegia refratária à reposição máxima de catecolaminas, no choque séptico, na síndrome vasoplégica após separação da circulação extracorpórea, e no efeito residual dos inibidores da ECA/BRA sob anestesia geral.

3.3.3 Inibidores da enzima fosfodiesterase-3

3.3.3.1 Milrinona

A milrinona é um inodilatador não catecolamina e não glicosídeo com potentes propriedades inotrópicas e vasodilatadoras. Atua como inibidor competitivo da fosfodiesterase-3 (PDE-3) nas células musculares lisas cardíacas e vasculares, independentemente dos mecanismos beta-adrenérgicos. A PDE-3 é uma enzima que hidrolisa o AMPc intracelular em seu metabólito inativo. A inibição da degradação do AMPc permite que os níveis de AMPc permaneçam elevados, aumentando o influxo de Ca²⁺ para o miocárdio e o efluxo de Ca²⁺ do músculo liso vascular. Esse efeito gera aumento da inotropia no coração e vasodilatação das artérias e veias periféricas.

No miocárdio, a milrinona eleva a contratilidade, facilita o relaxamento diastólico, estimula a automaticidade e encurta o tempo de condução nodal AV. A redução da pós-carga nos vasos periféricos tem pouco efeito na cronotropia. No geral, a milrinona melhora a contratilidade miocárdica, o débito cardíaco e a fração de ejeção. O consumo miocárdico de oxigênio permanece inalterado ou ligeiramente aumentado. Clinicamente, é recomendada no tratamento de curto prazo da síndrome de baixo débito cardíaco, principalmente nos casos em que a pressão capilar pulmonar/pressão diastólica final do ventrículo esquerdo está elevada. Também pode ser considerada uma terapia de primeira linha na insuficiência cardíaca congestiva descompensada e evidência de hipertensão pulmonar, além de função ventricular direita deprimida. Mantém os efeitos hemodinâmicos na presença de betabloqueadores.

3.3.3.2 Inamrinona

A inamrinona é um potente inodilatador, com mecanismo de ação semelhante ao da milrinona. Reduz a pré-carga e pós-carga e aumenta o débito cardíaco. Geralmente, há pouca alteração no consumo miocárdico de oxigênio. A diminuição da tensão da parede ventricular e da pressão diastólica final do ventrículo esquerdo compensa o aumento do VO₂M resultante do aumento do débito cardíaco. Este agente, no entanto, está perdendo popularidade para a milrinona que exerce um efeito menos pronunciado na função plaquetária. Seu uso clínico, no entanto, pode ocorrer na insuficiência cardíaca congestiva descompensada, grave e refratária à terapia convencional com diuréticos, vasodilatadores e agentes inotrópicos. Também é eficaz na presença de bloqueio beta-adrenérgico.

3.3.3.3 Levosimendan

Outro inibidor da PDE-3, o levosimendan atua como um sensibilizador intracelular do cálcio à troponina C. Melhora a contratilidade de maneira dependente do cálcio, ligando-se à troponina C cardíaca e estabilizando suas alterações induzidas pelo cálcio. Tem efeitos vasodilatadores ao abrir os canais de potássio sensíveis ao ATP (KATP) do músculo liso vascular. Os canais KATP se fecham conforme a concentração intracelular de ATP aumenta. Seu bloqueio seletivo resulta em vasoconstrição arteriolar. A ativação dos canais KATP também pode ser responsável por seus efeitos antiatordoamento, sem elevar as concentrações intracelulares de cálcio ou o consumo de energia no miocárdio.

Os efeitos do levosimendan são maiores durante a sístole, quando os níveis de cálcio intracelular são mais elevados, e diminuem com a redução da disponibilidade de cálcio intracelular durante a diástole. Atua independentemente do AMPc e tem sido utilizado em pacientes administrados com betabloqueadores. Não aumenta o consumo de oxigênio

pelo miocárdio e não prejudica a função diastólica basal, sendo tolerado sem arritmogenicidade. Também é um vasodilatador sistêmico e coronariano usado no tratamento da insuficiência cardíaca congestiva aguda descompensada. Não é aprovado pela FDA para uso clínico nos Estados Unidos.

3.4 AGENTES ANTI-HIPERTENSIVOS

A farmacoterapia anti-hipertensiva é indicada quando mudanças no estilo de vida – perda de peso; cessação do tabagismo; limitação do consumo de álcool; dieta saudável e prática de exercícios físicos – não oferecem o controle adequado da pressão arterial. Diuréticos, betabloqueadores, inibidores da enzima de conversão da angiotensina (ECA)/bloqueadores dos receptores da angiotensina (BRA), bloqueadores dos canais de cálcio (BCC) e antagonistas da aldosterona são os pilares do manejo farmacológico da hipertensão. Classes específicas de anti-hipertensivos visam danos específicos a órgãos-alvo. Por isso, existem diferenças nas combinações de medicamentos quando fatores de risco coexistentes são levados em consideração:

- **Insuficiência cardíaca** – diuréticos, betabloqueadores, inibidores da ECA/BRA, antagonistas da aldosterona;
- **Pós-infarto do miocárdio** – betabloqueadores, inibidores da ECA, antagonistas da aldosterona;
- **Risco alto de doença coronariana** – diuréticos, betabloqueadores, inibidores da ECA, BCCs;
- **Diabetes** – diuréticos, betabloqueadores, inibidores da ECA/BRA, BCCs;
- **Doença renal crônica** – inibidores da ECA/BRAs;
- **Prevenção de AVC recorrente** – diuréticos, inibidores da ECA.

3.4.1 Manejo da hipertensão sistêmica

Os principais determinantes da pressão arterial são o débito cardíaco e a resistência vascular periférica. O débito cardíaco é mantido pela frequência cardíaca e pelo volume sistólico. O volume sistólico é determinado pela pré-carga, contratilidade e pós-carga, assim como o tamanho do compartimento ventricular esquerdo e vascular. A modulação desses fatores, controlando a entrada de hormônios vasoativos, neurotransmissores e fatores locais derivados do endotélio, provoca uma mudança na pressão arterial – a resistência periférica é diminuída por bloqueadores alfa-1 periféricos, agonistas alfa-2 centrais, inibidores da enzima de conversão da angiotensina, bloqueadores dos receptores da angiotensina, bloqueadores dos canais de cálcio, diuréticos ou vasodilatadores diretos. A frequência cardíaca é modulada por betabloqueadores, bloqueadores dos canais de cálcio ou pela ivabradina, enquanto o volume sistólico é reduzido por diuréticos e

venodilatadores redutores de pré-carga, inotropia negativa de bloqueadores dos canais de cálcio ou agentes redutores de pós-carga.

3.4.1.1 Bloqueadores de receptores alfa-1 periféricos

- **Labetalol** – betabloqueador não seletivo com propriedades bloqueadoras seletivas do receptor alfa-1. A potência do bloqueio beta é quase 7 vezes maior que a do bloqueio alfa-1. Seu agonista beta-2 parcial promove vasodilatação periférica. O labetalol pode ser considerado um vasodilatador periférico que não desencadeia taquicardia reflexa. Conforme a dose, diminui a frequência cardíaca e a resistência vascular periférica, deixando o volume sistólico e o débito cardíaco inalterados. Após administração oral, é completamente absorvido. Seu metabolismo de primeira passagem produz metabólitos inativos.
- **Fentolamina** – antagonista competitivo não seletivo reversível nos receptores adrenérgicos alfa-1 e alfa-2 e nos receptores de serotonina. Sua principal ação é a vasodilatação arterial com mínima venodilatação. A RVS e a RVP são, portanto, diminuídas. A frequência cardíaca e a contratilidade aumentam devido ao reflexo barorreceptor e ao efeito direto da fentolamina nos receptores alfa-2 pré-sinápticos centrais, permitindo aumento da liberação de norepinefrina e redução da recaptção. Isso gera efeitos beta sem oposição, que podem provocar arritmias e isquemia miocárdica, e respondem bem aos betabloqueadores. Em pacientes pré-tratados com fentolamina, a administração de epinefrina pode resultar em hipotensão devido a efeitos beta-2 sem oposição. A fentolamina é um estimulante gastrointestinal, pode diminuir a glicose no sangue e causar a liberação de histamina. É utilizado para o diagnóstico de feocromocitoma, no tratamento de episódios hipertensivos associados à ressecção de feocromocitoma e no tratamento local de necrose cutânea associada a extravasamento de norepinefrina.
- **Fenoxibenzamina** – antagonista adrenérgico alfa-1 e alfa-2 não seletivo e não competitivo nas sinapses pós-ganglionares no músculo liso e nas glândulas exócrinas. Sua principal ação é a vasodilatação arterial com mínima venodilatação.
- **Prazosina, doxazosina, terazosina, tamsulosina** – são antagonistas alfa-1 seletivos, sendo sua principal ação cardiovascular reduzir a RVS e a RVP com aumentos mínimos na frequência cardíaca. A prazosina atua nas artérias e veias. A prazosina e a doxazosina são indicadas para o tratamento da hipertensão crônica, enquanto a terazosina bloqueia os receptores alfa-1b vasculares, assim como os receptores alfa-1b na próstata e no colo da bexiga, sendo usada no tratamento da hipertrofia benigna da próstata (HPB) e hipertensão. A tamsulosina, por sua vez, é um

bloqueador seletivo do receptor alfa-1a usado para HBP sintomática e como auxiliar na passagem de cálculos renais. Pode ocorrer hipotensão ortostática com síncope com o uso de alfa-bloqueadores periféricos, principalmente após a primeira dose.

- **Tolazolina** – é um antagonista competitivo não seletivo dos receptores alfa-adrenérgicos, estruturalmente semelhante à fentolamina. Atua como simpaticomimético e também estimula os receptores muscarinérgicos de ACh e causa liberação de histamina. Diminui a resistência vascular sistêmica e pulmonar. Aumenta a frequência cardíaca e pode provocar arritmias, devido aos seus efeitos simpaticomiméticos e à ativação simpática reflexa associada ao seu uso. Embora seja utilizado no tratamento da hipertensão pulmonar persistente em neonatos, não é um vasodilatador pulmonar seletivo e pode piorar a relação RVS/RVP quando há hipertensão pulmonar fixa.

3.4.1.2 Agonistas do receptor central alfa-2

Os agonistas dos receptores alfa-2 centrais reduzem o fluxo simpático, estimulando a atividade alfa-2 bulbar e reduzindo a liberação periférica de norepinefrina, sem provocar taquicardia reflexa e aumento da contratilidade. Os agonistas dos receptores α_2 centrais podem exacerbar a depressão e são contraindicados no tratamento da hipertensão em pacientes tratados com inibidores da monoamina oxidase.

- **Clonidina** – é um agonista α de ação central com quase seletividade nos receptores alfa-2. Como agonista-antagonista parcial, provoca uma resposta submáxima nos receptores alfa-2 centrais pré e pós-juncionais, ao mesmo tempo em que bloqueia os efeitos de outros agonistas. É um vasodilatador coronário e atua como simpaticolítico – uma propriedade utilizada para controlar os sintomas de abstinência em viciados em opioides e álcool. A clonidina reduz efetivamente a RVS, a RVP e a resistência vascular renal. Sua meia-vida é de 12 horas.
- **Metildopa** – é um anti-hipertensivo de ação central. Seu mecanismo de ação não está totalmente elucidado. Seus efeitos anti-hipertensivos são provavelmente devidos ao seu metabolismo em alfa-metil-norepinefrina, que estimula os receptores alfa inibitórios centrais e reduz a pressão arterial por falsa neurotransmissão e pela redução da atividade da renina plasmática. Não tem efeito direto na função cardíaca e renal. Trombocitopenia e leucopenia reversíveis, anemia hemolítica, teste de Coombs positivo e disfunção hepática, incluindo necrose hepática fatal, foram relatadas com o uso de metildopa. Apesar dos efeitos adversos, ainda é comumente usada para o tratamento da hipertensão induzida pela gravidez, devido à falta de efeitos adversos do tratamento a longo prazo no feto.

- **Guanabenz** – é um anti-hipertensivo oral ativo nos receptores alfa-2 centrais. Sua ação é mediada pela ativação bulbar alfa-2, levando à atenuação do fluxo simpático ao nível do tronco cerebral. Controla a pressão arterial sem efeitos significativos na função renal. Causa sedação e, por isso, efeitos sedativos aditivos devem ser considerados quando usados com outros depressores de ação central. Sua interrupção abrupta raramente resulta em aumento da produção de catecolaminas endógenas e subsequente hipertensão de rebote. Em pacientes com doença hepática e renal coexistentes, recomenda-se monitoramento da pressão arterial.
- **Guanfacina** – é um agonista seletivo do receptor alfa-2a central pós-sináptico oral, com duração de ação maior que a da clonidina. Reduz o fluxo simpático e com a redução da frequência cardíaca e do tônus vasomotor. A guanfacina se liga aos receptores alfa-2a pós-sinápticos no córtex pré-frontal e modula as respostas comportamentais. Sua forma de liberação imediata é usada no tratamento da hipertensão, enquanto sua forma de liberação prolongada é indicada para o tratamento do transtorno de déficit de atenção/hiperatividade como monoterapia ou como complemento de estimulantes do sistema nervoso central. Sua dose deve ser reduzida com o uso concomitante com inibidores do CYP3A4 e aumentada lentamente com o uso de indutores do CYP3A4.
- **Dexmedetomidina** – é um agonista seletivo alfa-2a central e alfa-2b periférico com propriedades sedativas e anestésicas. Centralmente, reduz o fluxo simpático e inibe a liberação de norepinefrina em doses regulares. Em altas doses, ativa receptores alfa-2b periféricos, resultando em vasoconstrição, aumento da RVS/ RVP, pressão de oclusão da artéria pulmonar e pressão venosa central. É indicado para sedação de procedimento para intubação com fibra óptica acordado, bem como sedação de pacientes intubados e ventilados mecanicamente na unidade de terapia intensiva. Sua dose de ataque inicial é de 1 mcg/kg durante 10 min, seguida por uma taxa de manutenção de 0,2–0,7 mcg/kg/hora, administrada por um dispositivo de infusão controlada e titulada para efeito. Não são necessários ajustes de dose na insuficiência renal grave. Na insuficiência hepática grave, recomenda-se redução da dose. Pode causar episódios de hipotensão, bradicardia ou parada sinusal. Esses efeitos adversos são potencializados na presença de betabloqueadores e agentes anti-hipertensivos, assim como em pacientes idosos, com diabetes mellitus, bloqueio cardíaco pré-existente, bradicardia, hipovolemia ou função ventricular deprimida.

3.4.1.3 Bloqueadores dos receptores da angiotensina II

Os níveis de angiotensina II podem aumentar e manter a pressão arterial elevada apesar do tratamento adequado com inibidores da ECA, devido à produção de AT-II pelas vias não dependentes da ECA. Produzem efeitos anti-hipertensivos bloqueando as ações vasoconstritoras da AT II sem afetar a atividade da ECA. Como não inibem a ECA, não causam aumento da bradicinina, o que contribui para alguns efeitos colaterais dos inibidores da ECA, como tosse seca e angioedema.

Os BRA são redutores de pré-carga e pós-carga, regulam negativamente a atividade simpática bloqueando o efeito AT-II na liberação e recaptção periférica de noradrenalina. Atuam como diuréticos e natriuréticos, bloqueando a secreção de aldosterona e neutralizam o remodelamento cardíaco associado à hipertensão, insuficiência cardíaca e IM. Podem ser preferidos aos inibidores da ECA em pacientes hipertensos com insuficiência cardíaca, doença cardíaca isquêmica e/ou pós-IM. São geralmente bem tolerados, com baixa incidência de efeitos colaterais e interações medicamentosas. Assim como os inibidores da ECA, são contraindicados na gravidez.

Na presença de estenose bilateral da artéria renal, a AT-II contrai mais a arteríola glomerular eferente do que a arteríola aferente, permitindo pressão e filtração capilar glomerular adequadas. Os inibidores da ECA e BRA eliminam esse efeito. Na presença de pelo menos um rim não afetado, a filtração suficiente ainda pode ser mantida mesmo após o bloqueio dos receptores AT-1. Porém, quando há estenose de rim único ou de artéria renal bilateral, a função renal pode piorar.

- **Losartana** – é um BRA oral indicado para o tratamento da hipertensão e redução de eventos cardíacos e cerebrovasculares fatais e não fatais, especialmente quando há hipertrofia ventricular esquerda. Tanto o losartana quanto seu primeiro metabólito são ativos e antagonizam eficazmente a ação da AT-II no receptor AT-1. O volume e o déficit de sal devem ser corrigidos antes do tratamento com losartana. Na presença de doença hepática e renal, ou em pacientes cuja função renal depende da atividade do sistema renina-angiotensina-aldosterona, pode ser necessário ajuste posológico, suspensão ou descontinuação, e monitoramento periódico da função renal e do potássio. É contraindicado na gravidez.
- **Valsartana** – é utilizado em monoterapia ou em combinação com amlodipina e/ou hidroclorotiazida para o tratamento inicial da hipertensão e insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida. Traz benefícios de morbidade e mortalidade em pacientes clinicamente estáveis com insuficiência cardíaca sintomática ou disfunção ventricular esquerda após IM. Pode ser administrado como parte do regime padrão pós-IM, juntamente com aspirina, betabloqueadores, estatinas e trombolíticos. É contraindicado na gravidez.

- **Irbesartana** – é um BRA oral. Suas indicações, perfil terapêutico e de efeitos colaterais são semelhantes aos da losartana e da valsartana.
- **Olmesartana, Candesartana, Telmisartana, Eprosartana** – o olmesartana e candesartana são administrados como pró-fármacos e metabolizados na sua forma ativa durante a sua absorção pelo trato gastrointestinal. O candesartan é o único BRA que depende do seu metabolismo para efeito clínico. O ajuste da dose é necessário na presença de doença renal.

3.4.1.4 Bloqueadores de receptores beta-adrenérgicos

Os antagonistas dos receptores beta-adrenérgicos atenuam o efeito da estimulação simpática no sistema cardiovascular. A magnitude desse efeito depende da densidade dos receptores nos locais efetores e da disponibilidade e concentração relativa tanto das catecolaminas agonistas como dos bloqueadores dos receptores antagonistas. Os betabloqueadores inibem os receptores beta-1 vasculares miocárdicos e periféricos para reduzir a frequência cardíaca, a contratilidade e o consumo de oxigênio pelo miocárdio. Ao diminuírem a frequência cardíaca, eles aumentam o tempo de enchimento diastólico e melhoram o fornecimento de oxigênio e substrato ao ventrículo esquerdo. Com a redução da contratilidade, eles reduzem a velocidade de ejeção do ventrículo esquerdo; as forças de cisalhamento na aorta, na presença de dissecção; e a obstrução dinâmica da via de saída do ventrículo, como, por exemplo, na cardiomiopatia hipertrófica obstrutiva ou na tetralogia de Fallot.

A RVS pode aumentar devido à inibição da vasodilatação beta-2. Devem ser usados com cautela em pacientes com doença vascular periférica e, geralmente, não são agentes de primeira linha para o tratamento inicial da hipertensão, mas podem ser considerados como terapia complementar em pacientes que não respondem adequadamente ao tratamento com outras classes de medicamentos. Podem precipitar insuficiência cardíaca congestiva, especialmente quando usados com outros depressores miocárdicos, como os bloqueadores dos canais de cálcio. A interrupção perioperatória abrupta da terapia com betabloqueadores pode produzir taquicardia rebote e hipertensão.

Normalmente, os antagonistas dos receptores beta são classificados com base na sua seletividade relativa para os receptores beta-1 e beta-2, na presença ou ausência de atividade agonista intrínseca (simpaticomimética) e nas suas características farmacocinéticas.

3.4.1.4.1 Cardiosseletividade

A primeira geração de betabloqueadores (propranolol) bloqueou de forma não seletiva os receptores beta-1 e beta-2. Os betabloqueadores

cardiosseletivos de segunda geração têm maior afinidade pelos receptores beta-1 do que pelos beta-2-adrenoceptores e são menos propensos a produzir efeitos colaterais indesejados, como broncoconstrição e aumento da RVS. A seletividade beta-1 é dependente da dose. Por isso, é preciso ter cautela ao administrar um betabloqueador a um paciente com doença reativa das vias aéreas.

Exemplos de betabloqueadores cardiosseletivos: metoprolol, atenolol, bisoprolol, esmolol, betaxolol e acebutolol.

Exemplos de betabloqueadores não seletivos: labetalol, carvedilol, nadolol, timolol, sotalol e propranolol. O colírio de timolol pode produzir bloqueio beta sistêmico.

- **Labetalol** – é um bloqueador não seletivo dos receptores beta de ação prolongada com propriedades bloqueadoras seletivas dos receptores alfa-1. Sua proporção de bloqueio dos receptores alfa-1 para beta é de 1:3 quando administrado por via oral e 1:7 quando administrado por via intravenosa. Produz vasodilatação relacionada à dose sem provocar taquicardia reflexa e diminui a pressão arterial e a resistência vascular sistêmica. A frequência cardíaca pode aumentar ligeiramente e o volume sistólico e o débito cardíaco permanecem inalterados.
- **Carvedilol** – é um agente bloqueador beta-adrenérgico não seletivo com atividade seletiva nos receptores alfa-1 periféricos. É usado no tratamento da hipertensão, como monoterapia ou em combinação com outros agentes. O carvedilol demonstrou benefício na sobrevida e agora também faz parte do regime de tratamento padrão para pacientes clinicamente estáveis que sobreviveram à fase aguda do IM e apresentam fração de ejeção do ventrículo esquerdo inferior a 40%. Em pacientes hipertensos com disfunção ventricular esquerda – que dependem da estimulação beta-adrenérgica para manter a compensação cardiovascular –, recomenda-se dosagem usual (mais baixa) para insuficiência cardíaca. Suas contraindicações incluem bloqueio atrioventricular de alto grau, asma brônquica ou outra doença reativa das vias aéreas, choque cardiogênico, insuficiência cardíaca congestiva descompensada que requer inotrópicos, disfunção hepática grave e história de reações de hipersensibilidade graves. A interrupção abrupta do carvedilol pode precipitar isquemia cardíaca ou arritmias ventriculares malignas, assim como tempestade tireoidiana em pacientes com tireotoxicose.

3.4.1.4.2 Atividade simpaticomimética intrínseca

Certos betabloqueadores podem atuar como agonista-antagonista parcial competitivo nos receptores beta periféricos e provocar uma resposta submáxima na ocupação máxima. Este fenômeno é conhecido como atividade simpaticomimética intrínseca, ou ISA. Esses agentes impedirão que

um beta-agonista se ligue ao seu receptor e diminuirão a pressão arterial e a resistência vascular sistêmica, ao mesmo tempo que resultam em menos bradicardia em repouso e na manutenção do débito cardíaco em repouso do que o observado com betabloqueadores sem ISA. O tratamento a longo prazo com agentes com ISA resulta em redução da pressão arterial, devido à diminuição da resistência vascular, em vez de diminuição do débito cardíaco. Esses agentes podem ser úteis em pacientes incapazes de tolerar bradicardia excessiva resultante do tratamento com betabloqueadores. Os agentes com ISA não demonstraram ser benéficos após IM e não estão incluídos nos regimes de tratamento padrão pós-IM. Eles são menos eficazes que outros betabloqueadores no tratamento da angina e da taquicardia. Exemplos de betabloqueadores com AIS: pindolol e acebutolol.

3.4.1.5 Bloqueadores dos canais de cálcio

Os bloqueadores dos canais de cálcio contam com vários efeitos terapêuticos, sendo usados principalmente como agentes anti-ischêmicos para tratamento e prevenção da angina estável. Eles atuam como vasodilatadores periféricos sem provocar taquicardia reflexa, induzem vasodilatação coronariana, são inotrópicos negativos e possuem propriedades depressoras eletrofisiológicas. O diltiazem não dihidropiridínico e o verapamil são indicados para o controle da frequência na isquemia cardíaca aguda, quando betabloqueadores são contraindicados. São considerados potentes vasodilatadores coronários no tratamento da angina de Prinzmetal (variante, vasospástica). As di-hidropiridinas atuam nos leitos arteriolares periféricos e promovem vasodilatação periférica com efeito direto e indireto na frequência cardíaca, na condução AV e na inotropia. Alguns exemplos são a nifedipina antianginosa de ação rápida, o vasodilatador de ação prolongada nicardipina, a nimodipina altamente lipossolúvel (favorecendo os vasos cerebrais), a amlodipina, a felodipina ou a isradipina.

- **Nifedipina** – é indicada principalmente no tratamento da angina de Prinzmetal. Apenas suas formulações de liberação prolongada são recomendadas para o tratamento da hipertensão, assim como para o manejo da doença de Raynaud. As formulações convencionais (liberação imediata) são contraindicadas no manejo do IAM devido à sua inotropia negativa e ativação simpática reflexa.
- **Nicardipina** – vasodilatador periférico altamente potente, que inibe o influxo de cálcio no miocárdio e no músculo liso vascular, porém sem efeitos nos nós SA e AV. Produz inotropia negativa clinicamente insignificante, podendo ser combinada com um betabloqueador para o tratamento da angina. Tem os maiores efeitos vasodilatadores de todos os BCCs, sendo a vasodilatação proeminente nas artérias coronárias. Tanto a nifedipina quanto a nicardipina podem ser úteis em pacientes com hipertensão residual, apesar do bloqueio beta-

adrenérgico adequado. A nicardipina reduz a pressão arterial sistólica e diastólica de acordo com a dose e é frequentemente usada como tocolítico. Quando administrada, se liga ao interior dos canais L do miométrio, fazendo com que permaneçam fechados e inibindo as contrações uterinas. Edema pulmonar foi relatado quando nicardipina foi usada como tocolítico. Seu uso é contraindicado em pacientes com estenose aórtica grave, pois a diminuição da pressão diastólica pode piorar o equilíbrio de oxigênio miocárdico.

- **Nimodipina** – é um análogo altamente lipossolúvel da nifedipina. Seu elevado grau de solubilidade lipídica facilita a sua penetração no sistema nervoso central, onde bloqueia o influxo de cálcio extracelular necessário para a contração das grandes artérias cerebrais. Essa ação é importante durante o tratamento e prevenção do vasoespasma cerebral após hemorragia subaracnóidea. Tem efeito inotrópico negativo mínimo no miocárdio.
- **Amlodipina** – é um antagonista do cálcio dihidropiridínico disponível apenas na forma oral, com efeitos cardiodepressores mínimos. Seus efeitos anti-iskêmicos são comparáveis aos dos betabloqueadores em pacientes com síndrome coronariana aguda. A combinação de amlodipina e betabloqueador é mais eficaz no tratamento da isquemia miocárdica do que qualquer um dos medicamentos isoladamente. Suas ações são semelhantes às da nifedipina. É usado principalmente no tratamento oral da hipertensão.
- **Felodipina** – é um vasodilatador periférico sem inotropia negativa clinicamente significativa. Suas ações são semelhantes às da nifedipina. É utilizada no tratamento oral da hipertensão.
- **Isradipina** – é um vasodilatador periférico sem inotropia negativa clinicamente significativa. Suas ações são semelhantes às da nifedipina. É utilizada no tratamento oral da hipertensão.

Vasodilatadores diretos

- **Hidralazina** – é um vasodilatador arteriolar sistêmico direto, com efeitos venodilatadores mínimos (pré-carga e posturais). Seu mecanismo de ação não é totalmente compreendido. Parece interferir nos movimentos do cálcio dentro da célula que iniciam e mantêm o estado contrátil. Reduz a pressão arterial sistêmica e promove estimulação reflexa do sistema nervoso simpático – com aumento da atividade da renina e da AT-II –, o que leva à estimulação da aldosterona e à reabsorção de sódio. Pacientes com doença arterial coronariana devem ser monitorados quanto a isquemia miocárdica. Seu uso no tratamento da hipertensão pulmonar não é recomendado, pois a vasodilatação sistêmica associada pode resultar em hipotensão sistêmica. Tem um início de ação relativamente lento,

com efeito máximo ocorrendo em 20 minutos. Com o uso crônico de PO, pode ocorrer uma reação semelhante ao lúpus.

- **Nitroglicerina** – é um vasodilatador coronário direto com maiores efeitos no sistema venoso do que no arterial.
- **Nitroprussiato** – é um vasodilatador não seletivo de ação direta, indicado para correção rápida de emergências hipertensivas. Produz vasodilatação aumentando diretamente os níveis intracelulares de óxido nítrico. Seus efeitos nas artérias e veias são equilibrados. Não tem efeito no músculo liso não vascular e no miocárdio, mas taquicardia reflexa e aumento da inotropia podem ocorrer, tornando-o uma droga de escolha indesejável para o tratamento da dissecção aórtica, onde as forças de cisalhamento devem ser minimizadas. Seu início de ação imediato e curta duração permitem infusão intravenosa e titulação precisa da dosagem.

3.5 TERAPIA MEDICAMENTOSA PARA INSUFICIÊNCIA CARDÍACA

A insuficiência cardíaca corresponde a uma série de sintomas clínicos, principalmente fadiga e dispneia, secundários à função sistólica (fração de ejeção reduzida) ou diastólica (fração de ejeção preservada) do VE prejudicada e/ou pressões intracardíacas elevadas. É caracterizada por vasoconstrição, sobrecarga de volume e ativação neuro-hormonal. O objetivo do seu manejo farmacológico é reduzir o tônus vascular e a ativação simpática e melhorar a função cardíaca. As opções de tratamento convencionais incluem inibidores da enzima conversora de angiotensina, bloqueadores dos receptores da angiotensina II, antagonistas da aldosterona, betabloqueadores e a combinação de dinitrato de isossorbida e hidralazina e diuréticos. Outras abordagens se referem ao uso de combinações de ivabradina e receptor de angiotensina-inibidor de neprilisina/ARB.

- **Nesiritida** – peptídeo natriurético humano recombinante do tipo B com propriedades vasodilatadoras. Ele se liga aos receptores de peptídeos natriuréticos do tipo A e B do endotélio vascular e do músculo liso. Aumenta os níveis de cGMP, um segundo mensageiro de produção de dilatação arterial e venosa. Semelhante aos peptídeos natriuréticos endógenos, suprime o sistema nervoso simpático, o sistema renina-angiotensina-aldosterona e a endotelina. Com base nos resultados dos ensaios iniciais e na redução observada da pressão capilar pulmonar e no alívio sintomático, foi aprovado inicialmente para o tratamento de pacientes com insuficiência cardíaca aguda descompensada. Porém, dados do estudo ASCEND-HF registraram que a nesiritida não oferecia vantagem sobre o tratamento padrão da insuficiência cardíaca descompensada aguda.
- **Ivabradina** – modulador sinoatrial utilizado no tratamento da angina crônica estável e da insuficiência cardíaca com fração de ejeção

inferior a 35% inadequadamente controlada por betabloqueadores, em pacientes com ritmo sinusal nativo. Reduz a frequência cardíaca ao inibir a corrente do marcapasso cardíaco no nó sinoatrial, que, diferentemente dos betabloqueadores ou bloqueadores dos canais de cálcio, produz controle seletivo da frequência cardíaca, sem afetar a repolarização ventricular ou a contratilidade miocárdica. Pode ser benéfico para o tratamento da insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida. É contraindicado na síndrome do nó sinusal, assim como no uso concomitante de inibidores do CYP3A4, a exemplo de antifúngicos azólicos, macrólidos e anti-retrovirais inibidores de protease. Também é contraindicado com o uso concomitante de verapamil ou diltiazem.

3.5.1 Inibidores do receptor de angiotensina-nepirilina (ARNI)

3.5.1.1 Sacubitril/Valsartana

Foi demonstrado que as combinações de ARNI trazem benefícios de mortalidade em pacientes com insuficiência cardíaca crônica, uma condição na qual a ativação neuro-hormonal, a sobrecarga de volume e a vasoconstrição desempenham papéis importantes. Os peptídeos natriuréticos são potentes vasodilatadores com propriedades natriuréticas. Eles reduzem o tônus simpático e inibem o eixo renina-angiotensina-aldosterona (SRAA). A neprilina é uma endopeptidase que degrada peptídeos vasoativos e natriuréticos, sendo o sacubitril um inibidor da neprilina, capaz de aumentar a concentração de peptídeos natriuréticos.

Sua combinação com um bloqueador do receptor de angiotensina inibidor do SRAA oferece proteção cardiovascular e renal. O estudo PARADIGM-HF demonstrou redução significativa na mortalidade cardiovascular e por todas as causas, assim como nas readmissões hospitalares relacionadas à insuficiência cardíaca em pacientes com insuficiência cardíaca intravenosa e fração de ejeção reduzida quando tratado com sacubitril/valsartana em comparação com enalapril isolado. Deve ser evitado durante a gravidez e não deve ser administrado concomitantemente com inibidores da ECA.

REFERÊNCIAS

1. Reichert S, Ignaszewski A. Molecular and physiological effects of nesiritide. *Can J Cardiol* 2008;24(B):15B–8B.
2. Padron R. El modelo atómico del filamento de miosina. 2007;28(30):369.

3. Kamisago M, Sharma SD, DePalma SR, et al. Mutations in sarcomere protein genes as a cause of dilated cardiomyopathy. *N Engl J Med* 2000;343(23):1688–96.
4. Abraham WT, Adams KF, Fonarow GC, et al. In-hospital mortality in patients with acute decompensated heart failure requiring intravenous vasoactive medications: an analysis from the Acute Decompensated Heart Failure National Registry (ADHERE). *J Am Coll Cardiol* 2005;46:57–64.
5. Fellahi JL, Parianti JJ, Hanouz JL, et al. Perioperative use of dobutamine in cardiac surgery and adverse cardiac outcome: propensity-adjusted analyses. *Anesthesiology*. 2008;108(6):979–87.
6. Mill MR, Anderson RH, Cohn LH. Chapter 2. Surgical anatomy of the heart. In: Cohn LH, editor. *Cardiac surgery in the adult*. 4a ed. New York: McGraw-Hill. 2012.
7. Fleischer LA, Fleischmann KE, Auerbach AD, Barnason SA, Beckman JA, Bozkurt B, et al. 2014 ACC/AHA guideline on perioperative cardiovascular evaluation and management of patients undergoing noncardiac surgery. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol*. 2014;64(22):e77–e137.
8. 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. *Eur Heart J*. 2016;37(18):2129–200.
9. Butterworth JF. Chapter 2. Cardiovascular drugs. In: Hensley F, Gravlee GP, Martin ED, editors. *A practical approach to cardiac anesthesia*. 5a ed. Philadelphia: Lippincott Williams &Wilkins. 2013.
10. Wijeysondera DN, Duncan D, Nkonde-Price C, Virani SS, Washam JB, Fleischmann KE, Fleisher LA. Perioperative beta blockade in noncardiac surgery: a systematic review for the 2014 ACC/AHA guideline on perioperative cardiovascular evaluation and management of patients undergoing noncardiac surgery: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on practice guidelines. *Circulation*. 2014; 130:000–000.

11. McLaughlin VV, Archer SL, Badesch DB, Barst RJ, Farber HW, Lindner JR, et al. ACCF/AHA 2009 expert consensus document on pulmonary hypertension a report of the American College of Cardiology Foundation Task Force on Expert Consensus Documents and the American Heart Association developed in collaboration with the American College of Chest Physicians; American Thoracic Society, Inc.; and the Pulmonary Hypertension Association. *J Am Coll Cardiol.* 2009;53(17):1573–619.
12. Roshanov PS, Rochweg B, Patel A, Salehian O, Duceppe E, Belley-Côté EP, et al. Withholding versus continuing angiotensin-converting enzyme inhibitors or angiotensin II receptor blockers before noncardiac surgery: an analysis of the vascular events in noncardiac surgery patients cohort evaluation prospective cohort. *Anesthesiology.* 2017;126:16–27.
13. Barash PG, Cullen BF, Stoelting RK, Cahalan MK, Stock MC, editors. Chapters 10, 18, 41. In: *Clinical anesthesia.* 6a ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins. 2009.
14. Khan MG. *Cardiac Drug Therapy. Contemporary Cardiology.* 8a ed. New York: Humana Totowa. 2014.
15. Kaplan JA. *Kaplan's Cardiac Anesthesia: In Cardiac and Noncardiac Surgery.* 7a ed. Elsevier. 2016.

CAPÍTULO 13

CONCEITOS FISIOPATOLÓGICOS E MÉTODOS DE TRATAMENTO DA DOENÇA CARDÍACA VALVAR

Ale Saleh Khanjar;
Ananda Sousa Silva;
Bruna Laryssa Xavier Ricardo;
Eduardo Galletti;
Elizandra Tiso Vinhas Goulart;
Gerson Barbosa do Nascimento;
Miguel Takao Yamawaki Murata;
Tábata Tatiane Fernandes dos Santos

RESUMO

A doença cardíaca valvular (DCV) é causada por dano ou defeito em uma das quatro válvulas cardíacas, aórtica, mitral, tricúspide ou pulmonar. Os defeitos nessas válvulas podem ser congênitos ou adquiridos. Idade, sexo, uso de tabaco, hipercolesterolemia, hipertensão e diabetes tipo II contribuem para o risco de doença. A DCV é um fenômeno comum no mundo desenvolvido, afetando uma grande proporção de adultos em graus variados de gravidade. Os avanços tecnológicos são atualmente fundamentais na identificação de defeitos cardíacos congênitos em bebês, aumentando assim a crescente população de DCV. Quase um terço dos idosos, por sua vez, apresenta evidência ecocardiográfica ou radiológica de esclerose calcificada da válvula aórtica. Embora a maioria dos pacientes tenha doença valvular estável, com prevalência crescente na população, a doença descompensada como resultado de doença valvular é cada vez mais reconhecida. Devido à melhoria dos resultados resultantes da cirurgia cardíaca e das terapias intervencionistas, o prognóstico da DCV melhorou nas últimas décadas.

PALAVRAS-CHAVE: Doenças das valvas cardíacas; Valvas cardíacas; Implante de prótese de valva cardíaca; Estenose da valva aórtica; Valva tricúspide

1. DOENÇA CARDÍACA VALVULAR (DCV)

A doença cardíaca valvular (DCV) é um importante problema de saúde que afeta principalmente os idosos, com uma prevalência de 2,5% somente nos Estados Unidos. Ela ocorre devido a defeitos congênitos ou por patologia adquirida. A doença valvar aórtica calcificada (DVAC) se manifesta,

a princípio, como esclerose valvar aórtica (EVA), que é um leve espessamento da valva, até se tornar estenose aórtica (EA), que resulta em comprometimento grave do movimento valvar¹. Cada vez mais presente na população idosa, a DVAC tem atingido proporções epidêmicas, com quase um terço dos indivíduos com mais 65 anos apresentando evidências subclínicas, sob a forma de EVA. À medida que uma grande proporção da população mundial envelhece, espera-se que a prevalência de formas adquiridas de DCV aumente².

Idade, sexo, uso de tabaco, hipercolesterolemia, doença cardíaca reumática e hipertensão são os fatores de risco mais significativos de DVAC adquirida. A DVAC congênita, por sua vez, resulta principalmente da expressão perturbada de genes envolvidos no desenvolvimento normal das válvulas cardíacas. As anomalias valvares congênitas correspondem a quase 50% dos casos de doença cardíaca congênita (DCC). Os avanços na identificação desse comprometimento e dos cuidados aos bebês com DCC têm se desenvolvido, aumentando assim a incidência das doenças valvares congênitas³. O diabetes tipo II é considerado um importante fator de risco para DVAC⁴. A patogênese da DVAC congênita e adquirida possivelmente resulta da interação de influências genéticas e ambientais, embora seus mecanismos precisos não sejam conhecidos³.

Embora a incidência de DCV seja alta, suas abordagens terapêuticas ainda são limitadas. A única abordagem clínica primária conhecida para reparo ou substituição valvar é a cirurgia⁵, sendo a troca da valva aórtica a segunda cirurgia cardíaca mais frequente depois da cirurgia de revascularização do miocárdio⁶. A DVAC avança para estenose aórtica (EA) calcificada – a forma mais grave da doença –, que é extremamente debilitante, afetando até 2% dos indivíduos com mais de 60 anos de idade e exigindo intervenção cirúrgica para evitar a morte, uma vez que os sintomas se tornam evidentes⁷. Na maioria dos casos, a DVAC é diagnosticada por exame clínico, ecocardiografia e cateterismo cardíaco. Existem também muitos biomarcadores potenciais que fornecem informações clinicamente úteis sobre sua extensão, gravidade, progressão e prognóstico⁶.

2. ESTRUTURA E PATOGÊNESE

As válvulas atrioventriculares – mitral e tricúspide – e as válvulas semilunares –aórtica e pulmonar – são dois tipos de válvulas cardíacas maduras. Essas válvulas consistem em uma camada externa de células endoteliais valvares (VEC) circundando três camadas de matriz extracelular, cada uma com função especializada e intercaladas com células intersticiais valvares (VIC)⁸. Alterações na funcionalidade e localização dos componentes da matriz levam potencialmente à DCV, uma vez que a organização adequada da matriz extracelular (MEC) é essencial para a manutenção da morfologia geral da válvula e da função valvar. As três camadas da MEC – colágenos, proteoglicanos e elastina – oferecem suporte biomecânico às

válvulas. Qualquer distúrbio nessas unidades morfológicas pode comprometer as complexas estruturas das válvulas, que abrem e fecham cerca de 100 mil vezes ao dia, com a finalidade de manter a direcionalidade adequada do fluxo sanguíneo pelas câmaras cardíacas⁹.

O endotélio protetor sobre a superfície dos folhetos valvares é formado pelos VEC, que se comunicam com os VIC na camada subjacente e regulam sua resposta a alterações no fluxo sanguíneo⁸. Causas genéticas ou adquiridas/ambientais que perturbam a organização e composição normal da MEC e a comunicação entre VEC e VIC alteram a mecânica valvar e interferem na função do folheto valvar, resultando em insuficiência cardíaca⁹.

3. HISTOPATOLOGIA DA DVAC

A heterogeneidade histopatológica da DCAV envolve uma série de mecanismos dependentes de células, que regulam a carga de cálcio nos folhetos valvares¹⁰, assim como a participação de diferentes tipos de células, incluindo células intersticiais, endoteliais e condrócitos cardíacos, na biomineralização valvar¹¹. Estudos histopatológicos identificaram a presença de nódulos calcificados compostos por fosfato de cálcio amorfo, sem qualquer organização em estruturas histológicas específicas. Nessas valvas afetadas – semelhantes à aterosclerose – foram encontrados sinais de inflamação e expressão da proteína morfogenética óssea-2¹⁰. Além disso, osso tecido e lamelar com produção de matriz osteoblástica e vascularização foi achado na calcificação de válvulas aórticas nativas¹².

No processo patogênico de DCAV, o acúmulo de lipídios e matriz subendotelial na superfície ventricular da válvula, com deslocamento para baixo da lâmina elástica subjacente, é um dos primeiros eventos que ocorre após a disfunção das células endoteliais, enquanto depósitos subendoteliais semelhantes a placas ocorrem na superfície da válvula aórtica. Foi sugerido que os VEC podem contribuir para a calcificação dos tipos de células vasculares, em resposta a estímulos que promovem a calcificação arteriosclerótica¹³. Embora a contribuição da imunidade adquirida para a progressão da DCAV ainda não tenha sido determinada, dados indicam que uma resposta imune adaptativa é provavelmente ativada na DCAV, conforme populações de células T com memória efetora expandidas clonalmente são observadas na válvula e na circulação dos pacientes com (EA) calcificada grave¹⁴.

A deposição amorfa de fosfato de cálcio tem início com um padrão pontilhado na interface fibrosa e a expansão fibrogordurosa da válvula esponjosa. Esses depósitos de cálcio se formam a partir da deposição mineral epitaxial, que inclui cristais de colesterol, fibras de colágeno e elastina fragmentadas¹⁵. A coexpressão de colágeno e fosfatase alcalina, que no ambiente rico em elastina pode desencadear mineralização, foi demonstrada em DCAV por microscopia eletrônica. A biomineralização também ocorre na ausência de fosfatase alcalina, pois as vesículas da matriz contêm moléculas

como anexina A5, anexina A6 e fosfatidilserina, que se ligam ao cálcio e à deposição mineral nucleada, enquanto a ausência de inibidores de mineralização, como pirofosfato, fosfoesteopontina, e a fetuína pode promover ainda mais a deposição de cálcio¹⁶.

Após o início da deposição mineral, no entanto, as células osteoprogenitoras circulantes, derivadas da linhagem de células mieloides, chegam ao local e desempenham um papel importante nos estágios subsequentes da resposta à doença. Essas células provavelmente se originam da medula óssea, sendo a presença de células COP de colágeno tipo I (+) CD45 (+) em válvulas detectada nas fases fibroproliferativa e de neovascularização da doença e células CD45 (+) observadas em segmentos valvares ossificantes e não ossificantes. As células calcificantes mieloides circulantes, que são positivas para fosfatase alcalina e osteocalcina, estão elevadas em pacientes com diabetes tipo II e podem contribuir para o aumento da incidência de DCAV nesses pacientes¹⁷.

4. INFLAMAÇÃO E ATIVAÇÃO PATOGENICA DA DCAV

Considera-se que a inflamação desempenha um papel significativo em muitos tipos de calcificação macrovascular, incluindo DCAV. Vários fatores associados à inflamação, incluindo fator de necrose tumoral, interleucina 1- β , produtos finais de glicosilação avançada e colesterol oxidado de lipoproteína de baixa densidade (LDL-ox), ativam a biomineralização vascular e os processos de sinalização osteogênica vascular. Respostas fibrocalcificadas agravadas foram observadas na DCAV e associadas com níveis aumentados de LDL-ox¹⁸.

Ao utilizar estudos histológicos em amostras humanas e modelos de rato, Miller et al¹⁹ demonstraram que as espécies reativas de oxigênio (ROS), especificamente o peróxido de hidrogênio, exercem um papel pró-osteogênico e patogênico na DCAV e que vários mecanismos enzimáticos que contrariam o estresse oxidativo são regulados negativamente nas válvulas durante sua patogênese. Também foi observado que o peróxido de hidrogênio ativa o fator de transcrição 2 osteogênico Cbfa1/runt (Runx2) e as vias de sinalização Msx2/Wnt para promover a mineralização, sendo essas vias ativadas na calcificação das válvulas aórticas humanas.

5. GENÉTICA DA DCAV

Os avanços nas tecnologias genômicas permitiram identificar vários genes que contribuem para o desenvolvimento e a função normais das quatro válvulas cardíacas e muitas anomalias genéticas em alguns desses genes na forma congênita de DCAV. As anomalias valvares congênitas mais comuns são a válvula aórtica bicúspide (VAB) e o prolapso da válvula mitral (PVM). Estima-se que a VAB tenha uma prevalência de 1 a 2%²⁰.

A válvula aórtica normal se desenvolve até que haja três cúspides, enquanto na doença por VAB há uma fusão de dois dos folhetos durante o desenvolvimento, levando a morbidade significativa principalmente por meio da calcificação da válvula. Membro da via de sinalização Notch, o NOTCH1 foi um dos primeiros genes mutados identificados no VAB, sendo a via de sinalização Jagged/Notch, que desempenha um papel importante na formação óssea, também central para a morfogênese valvar e DCAV. Mutações heterozigóticas de perda de função NOTCH1 se segregam com a doença em famílias com VAB autossômica dominante²¹.

A PVM, por sua vez, afeta 2 a 3% da população e se manifesta a partir do deslocamento sistólico de um folheto espessado da válvula mitral para o átrio esquerdo. Essa condição é normalmente observada em adultos e muitas vezes associada à degeneração fibromixomatosa dos folhetos, regurgitação valvar, insuficiência cardíaca congestiva, arritmias e endocardite infecciosa. Foi sugerido o envolvimento do fator de crescimento transformador- β (TGF- β), necessário para a remodelação e manutenção da válvula mitral, na patogênese da PVM²².

TGF- β , proteínas morfogenéticas ósseas e Wnt – que atuam via sinalização através de complexos proteínas-receptores relacionados aos receptores ALK e LDL para promover a formação óssea, mineralização e homeostase esquelética – também desempenham um papel importante nos estágios iniciais da morfogênese da válvula aórtica. Dados de um estudo de associação genômica que incluiu pacientes com DCAV e calcificação do anel mitral revelaram a existência de um polimorfismo de nucleotídeo único no locus da lipoproteína (a) somente em pacientes com DCAV²³.

6. EPIDEMIOLOGIA DA DCV

6.1 FIBRILAÇÃO ATRIAL E DCV

A fibrilação atrial pode ocorrer independentemente da doença valvular. Um coração acometido pela fibrilação atrial é fenotipicamente caracterizado por átrios maiores, maior resistência vascular pulmonar, insuficiência cardíaca direita, menor fluxo direto, menor reserva de débito cardíaco e maior restrição pericárdica, que, conjuntamente contribuem para resultados adversos. A fibrilação atrial também pode levar à regurgitação funcional das válvulas mitral e tricúspide, que às vezes pode ser revertida pela restauração do ritmo sinusal. Além disso, compartilha fatores de risco cardiovasculares comuns envolvidos na doença valvar degenerativa, incluindo idade avançada, hipertensão, diabetes e hiperlipidemia²⁴.

A fibrilação atrial também pode ser uma consequência de doença valvar, devido à sobrecarga de pressão e/ou volume. Assim, sua prevalência na doença valvar reumática ou não reumática é muito alta, especialmente entre aqueles com doença valvar moderada a grave. As complicações coexistentes em pacientes com doença valvar incluem risco aumentado de

acidente vascular cerebral (AVC) e embolização sistêmica, assim como risco aumentado de mortalidade cardiovascular e por todas as causas. Embora quaisquer formas de doença valvar apresentem piores resultados quando coexistentes com fibrilação atrial, a associação de maior risco de tromboembolismo e mortalidade é significativa para EA, em comparação com pacientes com fibrilação atrial sem doença valvar²⁵.

As mortes notificadas por doença valvular degenerativa em países desenvolvidos são atribuídas mais frequentemente à EA do que a qualquer outra doença valvular, enquanto a estenose mitral reumática predomina em países em desenvolvimento²⁶. Embora o subtratamento da doença valvar esteja sendo abordado pela dispersão das terapias valvares transcater, os pacientes com fibrilação atrial coexistente continuam a apresentar resultados ruins em comparação com indivíduos sem a doença²⁷.

A fibrilação atrial de início recente, após intervenção valvar, indica pior prognóstico do que a pré-existente, devido às dificuldades em iniciar e manter terapias direcionadas ao controle da frequência ou ritmo ou anticoagulação, dada a natureza complexa desses pacientes²⁸. Apesar da evidência de maior risco associado à doença valvular não tratada quando coexistente com fibrilação atrial, a fibrilação atrial ainda não foi mencionada como um fator importante no momento da intervenção pelas diretrizes sobre o tratamento da doença valvular^{29,30}.

6.2 DOENÇA CARDÍACA REUMÁTICA (DCR)

Consequência da febre reumática (FR), causada por infecção de garganta por estreptococos do grupo A, a DCR é uma doença evitável, mas permanece endêmica nos países em desenvolvimento e entre populações marginalizadas em países desenvolvidos, embora tenha sido registrada uma redução significativa na incidência e prevalência nesses locais. Globalmente, a DCR afeta quase 40 milhões de pessoas e está associada a 300 mil mortes por ano³¹.

Os fatores de risco para infecções por estreptococos do grupo A com elevada incidência incluem pobreza e acesso limitado aos cuidados de saúde. As melhorias no estatuto socioeconômico e no acesso a cuidados de saúde adequados, que reduzem o risco de transmissão e infecção por estreptococos do grupo A, assim como o reconhecimento e tratamento precoce dessas infecções, reduzem a incidência de FR e são a base das estratégias de prevenção primária³². Uma vacina contra o estreptococo do grupo A está em desenvolvimento e reduziria a carga de FR e DCR. A prevenção secundária, que visa prevenir a recorrência de FR e a progressão da DCR estabelecida, é obtida pela penicilina G benzatina, administrada por via intramuscular a cada 3 ou 4 semanas, mas o acesso a este medicamento tem sido muito difícil em áreas endêmicas, devido em parte à sua oferta diminuída³³.

A valvoplastia mitral por balão e o reparo/substituição da válvula são necessários para DCR grave sintomática, mas para essas intervenções os

recursos onde a FR e a DCR são endêmicas também são escassos. A estenose mitral reumática é a doença valvar subjacente mais comum em pacientes de países em desenvolvimento com fibrilação atrial. Pacientes com estenose reumática da válvula mitral moderada a grave foram excluídos dos ensaios clínicos que examinaram a eficácia dos anticoagulantes orais diretos. O uso de antagonistas da vitamina K entre pacientes de países em desenvolvimento com DCR é baixo e difícil de manter dentro da faixa terapêutica, complicando a história natural da DCR com risco aumentado de AVC e morte prematura em pacientes jovens, incluindo aqueles em idade fértil³⁴.

Dados retrospectivos não randomizados indicam que os anticoagulantes orais diretos são promissores na prevenção de embolização sistêmica e AVC em comparação com a varfarina e estão associados a baixas taxas de sangramento intracraniano³⁵.

7. FISIOPATOLOGIA E TRATAMENTO DA REGURGITAÇÃO MITRAL SECUNDÁRIA (RMS)

Nos últimos anos, uma maior compreensão da fisiopatologia e da história natural da RMS foi registrada, assim como a evolução das tecnologias de reparo cirúrgico e percutâneo. Dados de um estudo comunitário mostram que a RMS foi responsável por 65% dos casos diagnosticados de regurgitação da válvula mitral (RVM)³⁶. Tradicionalmente, a RMS é considerada uma doença do ventrículo esquerdo (VE), com anormalidades regionais da contratilidade parietal, levando à amarração do movimento dos folhetos e à coaptação incompleta em pacientes com folhetos da válvula mitral normais ou quase normais. Isso, no entanto, é mais complexo devido à sua heterogeneidade. Em uma extremidade do espectro está a RMS com dilatação do VE levando à distorção global da função do aparelho valvar mitral e, principalmente, à dilatação anular. Nesse caso, o objetivo principal da terapia é abordar a disfunção do VE e reduzir o tamanho do VE^{37,38}.

Por outro lado, os processos patológicos que afetam o miocárdio ventricular podem envolver desproporcionalmente segmentos que sustentam o aparelho valvar mitral, causando amarração dos folhetos e subsequente espessamento e disfunção dos folhetos, ocasionado uma RMS terciária^{37,38}. Isto fornece uma justificativa para abordagens mecânicas para reduzir a gravidade da RMS. Em um estudo recente, a extensão da cicatriz e da fibrose foi independentemente preditiva de um prognóstico adverso de RMS (mortalidade por todas as causas, implantação de dispositivo de assistência do VE ou transplante cardíaco). A RMS pode impactar o prognóstico como um substituto da gravidade da dilatação e disfunção do VE³⁸.

Além disso, uma RMS mais grave pode causar disfunção VE mais grave. Como exemplo, o ensaio SAVE em sobreviventes de infarto do miocárdio (IM) demonstrou que mesmo baixos graus de RMS exerceram impacto negativo e significativo no prognóstico, possivelmente como um

marcador precoce de remodelação do VE³⁹. Em outro estudo foi constatado que a gravidade da RMS é determinada pelo volume regurgitante e pela área efetiva do orifício, o que teve um impacto negativo substancial na mortalidade⁴⁰.

Do ponto de vista terapêutico, o fato de a disfunção do VE (global e regional) ser considerada componente integral da RMS, ela deve ser tratada por abordagens farmacológicas determinadas pelas diretrizes e possivelmente com terapia de ressincronização cardíaca em pacientes selecionados⁴¹. Em pacientes com doença arterial coronariana, a revascularização isolada teve um efeito inconsistente na gravidade da IM. Em pacientes com RMS submetidos a cirurgia de revascularização do miocárdio (CRM), a realização do procedimento isolado ou com plastia ou substituição da valva mitral não foi completamente resolvida, principalmente nos indivíduos sem sintomas de insuficiência cardíaca. O estudo Cardiothoracic Surgical Network – realizado com 301 pacientes – não encontrou nenhuma diferença nos resultados hemodinâmicos substitutos em 2 anos em pacientes submetidos a enxerto de bypass de artéria coronária (CABG) isoladamente versus CABG mais reparo mitral⁴².

Esses resultados podem ser, em parte, devido à relativa falta de durabilidade do reparo da valva mitral em pacientes com RMS, que é inferior à durabilidade em pacientes com RVM decorrente de doença degenerativa. Dados de um ensaio randomizado demonstraram superioridade da substituição da valva mitral versus reparo em pacientes submetidos a CRM, tanto em relação à recorrência de RVM quanto em desfechos clínicos rígidos⁴³.

Em pacientes com RMS – não considerada a causa dos sintomas – submetidos a CABG, as opções incluem CABG isoladamente; CABG e reparo da valva mitral ou preferencialmente substituição; ou CABG isoladamente, seguida de observação cuidadosa com a opção de procedimento percutâneo, caso a RVM não melhore com cirurgia. Em pacientes com RMS sintomática, é importante considerar se os sintomas são secundários à congestão ou secundária a um baixo débito cardíaco (fadiga) como consequência da gravidade da disfunção, remodelação e cicatrizes do VE, e se o grau de RVM é proporcional ou desproporcional à extensão da dilatação do VE⁴⁴.

A preocupação com as consequências hemodinâmicas da fibrilação atrial se concentrou, a princípio, no transporte atrial, na remodelação elétrica e anatômica atrial, no impacto da taquicardia e na irregularidade do pulso na função ventricular, na remodelação e na ativação neuro-hormonal⁴⁵. Mais recentemente, foi reconhecida a importância do impacto da fibrilação atrial no aumento atrial e na dilatação anular como causa de RVM e regurgitação da válvula tricúspide (RT) funcionais. Em estudo, Gertz et al⁴⁶ avaliaram pacientes com fibrilação atrial e observaram que a restauração do ritmo sinusal por ablação por cateter estava associada a uma redução na gravidade da SMR.

O apoio adicional dos efeitos favoráveis do ritmo sinusal na RMS foi publicado no estudo de Soulat-Dufour et al⁴⁷. No estudo COAPT, por sua vez, os pacientes com histórico de fibrilação atrial apresentavam um átrio esquerdo maior, além de áreas efetivas do orifício de regurgitação da válvula mitral, uma fração de ejeção ventricular esquerda (FEVE) mais alta e volumes menores do VE, sugerindo uma contribuição mecanicista atrial para a RMS⁴⁸.

8. ABORDAGENS INTERVENCIONAIS PARA DOENÇA DA VALVA MITRAL (DVM)

A RVM é dividida em etiologias primárias e secundárias, que são significativas na decisão do tratamento ideal. A doença valvar mitral primária inclui etiologias degenerativas, como deficiência fibroelástica e prolapso da valva mitral, mais registradas em países desenvolvidos, enquanto a doença valvar mitral reumática é mais comum em países em desenvolvimento. Endocardite e valvopatia mitral calcificada são outras causas importantes de valvopatia mitral primária. O reparo cirúrgico da valva mitral é a intervenção de escolha para pacientes com IM primário grave, que apresentam anatomia valvar mitral adequada. Porém, muitos pacientes não possuem anatomia adequada para reparo ou apresentam risco aumentado de mortalidade para cirurgia cardíaca devido à idade, comorbidades ou impedimentos técnicos. Para esses pacientes, um número crescente de terapias transcater está sendo usado para tratar uma ampla gama de doenças da válvula mitral⁴⁹.

8.1 REPARO BORDA A BORDA

O reparo transcater de borda a borda (transcatheter edge-to-edge repair, TEER) com o dispositivo MitraClip é a intervenção mitral transcater mais amplamente utilizada, com um papel estabelecido no tratamento de pacientes com RVM primária e com risco cirúrgico aumentado^{49,50}. Estudos em andamento determinarão o papel do dispositivo Pascal mais recente como alternativa ao MitraClip para TEER da válvula mitral. As incertezas atuais relacionadas ao método TEER incluem sua durabilidade a longo prazo e estratégias transcater ideais para tratar a RvM recorrente após o procedimento. Embora o MitraClip também esteja aprovado para o tratamento de RMS, ainda existem questões relativas à seleção ideal de pacientes para TEER nesse caso, conforme demonstrado pelos resultados contrastantes dos ensaios COAPT e MITRA-FR⁴⁸.

8.2 REPARO DE CORDAS

Outra técnica para reparo da válvula mitral transcater é o reparo de cordas, atualmente avaliado em um ensaio clínico de procedimento transapical com coração batendo para o tratamento da anatomia da cúspide P2 instável da válvula mitral⁵². Outros novos dispositivos transcater de

reparo de cordas administrados por meio de uma abordagem transeptal percutânea estão em estágios iniciais de investigação. As vantagens potenciais do reparo cordal transcater em relação ao TEER incluem menos indução de estenose mitral, devido à redução na área do orifício, e aplicação mais fácil do implante mitral transcater em pacientes que desenvolvem RVM recorrente, decorrente da ausência de um obstáculo de ponte tecidual⁵³.

8.3 IMPLANTE TRANSCATER DE VÁLVULA MITRAL

O implante transcater de válvula mitral é uma estratégia de tratamento nova e minimamente invasiva para pacientes com doença valvar mitral grave, com alto risco de cirurgia, assim como em pacientes com estenose mitral calcificada ocasionada pela calcificação do anel mitral. Válvulas para pacientes com biopróteses mitrais degeneradas, após o refinamento inicial do procedimento, se tornaram um procedimento seguro e eficaz, aprovado pela Food and Drug Administration (FDA)^{54,55}.

A implantação transeptal de válvulas transcater expansíveis por balão em anéis mitrais e calcificação anular mitral grave ainda está sob investigação e foi avaliada em um ensaio clínico prospectivo, com taxas de sucesso de procedimento favoráveis, levando à aprovação da FDA da válvula mitral em anel^{56,57}. Estratégias para reduzir o risco de obstrução da via de saída do VE, incluindo análise detalhada da tomografia computadorizada (TC) cardíaca, ablação preemptiva do septo com álcool para ampliar a via de saída do VE e laceração do folheto mitral anterior, ampliaram a aplicabilidade para mais pacientes e aumentaram o sucesso do procedimento^{58,59}.

O estudo prospectivo MITRAL II está atualmente recrutando pacientes com doença valvar mitral grave ocasionada pela calcificação do anel mitral, para tratamento com implantação transeptal de válvulas expansíveis por balão com as técnicas mais recentes e fornecerá informações importantes sobre o papel futuro dessa terapia em evolução^{58,59}.

Sistemas dedicados de implantação de válvula mitral transcater também estão hoje sendo investigados para pacientes com doença valvar mitral grave e alto risco de cirurgia depois que estudos iniciais mostraram a viabilidade e resultados iniciais favoráveis do sistema transapical autoexpansível Tendyne⁶⁰, o sistema transeptal autoexpansível Intrepid⁶¹, e a doca helicoidal com sistema SAPIEN M3 expansível por balão⁶². Os principais desafios incluem o grande número de comorbidades nesta população, a anatomia variável da valva mitral e um elevado número de pacientes que acabam não sendo candidatos a esses estudos seletivos⁶⁰⁻⁶².

9. INDICAÇÕES PARA TRATAMENTO DA ESTENOSE AÓRTICA (ES)

9.1 IMPLANTE DE VÁLVULA AÓRTICA TRANSCATETER

Desde o procedimento humano inicial, há 20 anos, o implante de válvula aórtica transcaterter (TAVI) passou por um desenvolvimento rigoroso – por meio de uma colaboração interdisciplinar e ensaios clínicos randomizados – para se tornar um procedimento comum e uma terapia altamente eficaz. Estudos iniciais de TAVI em pacientes com risco alto ou proibitivo para cirurgia estabeleceram a viabilidade do procedimento, mas identificaram áreas para melhoria, incluindo vazamento paravalvar (LPV) e risco de complicações vasculares⁶³.

Essas complicações são agora incomuns com TAVI, devidos às melhorias na tecnologia do dispositivo, na técnica de procedimento, no planejamento baseado em TC e na seleção de pacientes, além da aplicação em populações de menor risco. O TAVI é agora considerado uma terapia de primeira linha para pacientes com EA com risco intermediário ou maior de substituição cirúrgica da valva aórtica³⁰.

Em ensaios randomizados de pacientes com EA grave com baixo risco de cirurgia, o TAVI foi associado a um menor risco de mortalidade ou AVC em 30 dias e 1 ano, embora com taxas mais altas de alterações do sistema de condução e LPV em comparação com a cirurgia^{64,65}. O TAVI também é agora recomendado como uma indicação de classe I nas recentes diretrizes de doença cardíaca valvar da AHA/American College of Cardiology (ACC) para pacientes com EA que apresentam baixo risco de substituição cirúrgica da valva aórtica e são candidatos apropriados para uma prótese biológica, com expectativa de vida de 20 anos ou menos²⁹.

Mesmo em meio a esses resultados benéficos, ainda existem várias áreas de incerteza no manejo de pacientes com TAVI, incluindo a durabilidade a longo prazo do implante, regimes antiplaquetários e anticoagulantes ideais após o procedimento, identificação de pacientes que se beneficiarão de um marcapasso permanente, estratégias para reduzir o risco associado, e o papel da proteção embólica cerebral durante seu uso. Estudos iniciais sugerem que o uso de válvula para TAVI é viável e seguro na maioria dos pacientes, embora sejam necessários estudos maiores⁶⁶.

9.2 ESTENOSE AÓRTICA MODERADA

A EA moderada tem sido tradicionalmente associada ao aumento do risco de mortalidade, intermediário entre aquele associado à EA leve e grave. Este risco aumentado de mortalidade tem sido associado à progressão para o estágio grave, com resultante sobrecarga de pressão grave, que supera a remodelação cardíaca compensatória e resulta em sintomas ou disfunção sistólica do VE, necessitando de substituição imediata da válvula aórtica. Dados recentes na prática contemporânea sugerem prognóstico desfavorável

em pacientes com EA moderada⁶⁷. Alguns dados sugerem uma mortalidade igualmente elevada associada à EA moderada e grave quando não tratada, sem deixar claro se o aumento da mortalidade estava relacionado com comorbidades⁶⁸.

Pesquisas em andamento sobre avaliação de risco em pacientes com EA moderada mostram uma associação independente com aumento da mortalidade, mesmo sem progressão para EA grave (54). O aumento da mortalidade tem sido associado à redução da FEVE (<50%), disfunção diastólica, insuficiência cardíaca clínica, tensão global anormal do VE (57) e elevação do peptídeo natriurético pró-tipo B no terminal N. Ensaios clínicos estão em andamento examinando o uso do TAVI versus terapia médica orientada por diretrizes em pacientes com EA moderada sintomática⁶⁹⁻⁷¹.

9.3 ESTENOSE AÓRTICA DE BAIXO GRADIENTE

Os determinantes básicos do gradiente médio por meio da valva aórtica são a área e o fluxo direto. Uma pequena área valvar aórtica ($\leq 1 \text{ cm}^2$), associada a baixo gradiente (<40 mm Hg) e pico de velocidade (<4 m/seg), define a estenose aórtica de baixo gradiente (LGAS)⁷². A LGAS normalmente ocorre como resultado de baixo fluxo direto, indicando que não há erro nas medições ou alta pós-carga transvalvar, ou seja, hipertensão sistêmica⁷³. Qualquer condição que resulte em baixo fluxo direto pode resultar em LGAS. O tratamento da hipertensão sistêmica na LGAS está associado a uma redução nas pressões de enchimento do VE e ao aumento do fluxo direto, sendo orientado como um passo importante no manejo. O índice de volume sistólico <35 mL/m² é considerado baixo fluxo direto e $\geq 35 \text{ mL/m}^2$ fluxo direto normal, embora estudos revelem que o risco aumenta mesmo em um limiar <43 mL/m²^{74,75}.

A definição atual de fluxo direto também é dificultada por não considerar a vazão direta (mililitros por segundo), podendo influenciar o gradiente médio⁷⁶. As combinações de índice de volume sistólico e taxa de fluxo direto que devem resultar em gradiente médio $\geq 40 \text{ mm Hg}$ ou velocidade de pico $\geq 4 \text{ m/seg}$ – estenose aórtica de alto gradiente (EAHG) – quando a área valvar aórtica é <1 cm² ainda não foram definidas. A LGAS está associada a resultados ruins em comparação à EAHG, mesmo após a troca da valva aórtica, sendo o baixo fluxo direto um determinante independente do aumento do risco de mortalidade. Os piores resultados na LGAS, mesmo quando a FEVE está preservada, estão relacionados à alta prevalência de fibrilação atrial⁷⁶.

A LGAS associada à fibrilação atrial demonstra resultados marcadamente ruins em comparação com LGAS associado ao ritmo sinusal. Algumas das razões para isso são⁷⁷:

- subestimação da gravidade da EA quando a EA é avaliada durante fibrilação atrial, devido ao baixo fluxo direto;

- atraso no reconhecimento ou diagnóstico de EA grave;
- taxas mais baixas de encaminhamento para substituição da valva aórtica devido à gravidade subestimada da EA, já que os sintomas são atribuídos à fibrilação atrial; e
- encaminhamento tardio para substituição da valva aórtica, mesmo na atualidade com o uso generalizado de terapias valvares transcater.

Além disso, o diagnóstico oportuno de EA grave é dificultado pela confiança na média, em vez do gradiente médio mais alto, e o limiar de 40 mm Hg é considerado muito alto para pacientes com fibrilação atrial⁷⁷.

9.4 DOENÇA DA VALVA AÓRTICA BICÚSPIDE

A doença VAB é a doença cardíaca congênita mais comum, afetando 1 a 2% da população em geral. Os determinantes genéticos da VAB também contribuem para a aortopatia, presente em 50% dos pacientes com doença por VAB e caracterizada pela integridade estrutural e elasticidade reduzidas da parede aórtica⁷⁸. Estenose ou regurgitação progredida também contribuem para a dilatação da aorta^{79,80}. A fusão das cúspides coronárias direita e esquerda, seguida pela fusão das cúspides direita e não coronária, são os fenótipos mais comuns. A classificação e nomenclatura de consenso internacional de referência para doença por VAB e aortopatia associada – estabelecendo padrões com finalidades clínicas, cirúrgicas, intervencionistas e de pesquisa – reconhecem o VAB fundido, o VAB parcialmente fundido dentro de três seios distinguíveis e o fenótipo VAB de dois seios sem cúspide fusão ou rafe⁸¹.

A simetria da VAB fundida – definida pelo ângulo entre as comissuras da cúspide não fundida – passou a ser considerada um fator importante quando ocorre o reparo valvar⁸². Os três fenótipos de aortopatia reconhecidos incluem aorta ascendente, raiz e estendida (raiz, ascendente e arco)⁸¹. A coarctação da aorta também está associada à doença VAB. A sequela mais comum da doença por VAB é a estenose, mas a regurgitação e a endocardite também são complicações relacionadas. A dissecção aórtica é uma complicação menos comum, mas temida⁸³.

O risco de dissecção aórtica é aumentado em pacientes com fenótipo radicular de dilatação da aorta, regurgitação aórtica grave, coarctação aórtica, hipertensão não controlada, histórico familiar de doenças da aorta, aumento do diâmetro da aorta >3 mm/ano ou síndrome genética do tecido conjuntivo, como Turner, Marfan ou síndrome de Loeys-Dietz⁸⁴. O AVC embólico e a embolização sistêmica da VAB calcificada são complicações menos abordadas, que merecem uma investigação mais aprofundada⁸⁵. O papel do TAVI na EA bicúspide, por sua vez, ainda está em evolução. Embora estudos observacionais tenham sugerido resultados favoráveis em pacientes

altamente selecionados, faltam ensaios randomizados avaliando TAVI versus cirurgia nesta população⁶⁸.

10. REGURGITAÇÃO DA VÁLVULA TRICÚSPIDE (RVT)

10.1 MOMENTO DA INTERVENÇÃO

Há um interesse crescente no tratamento da RVT, com dados cumulativos estabelecendo uma associação independente da RVT primária ou secundária com o aumento da morbidade e mortalidade. As diretrizes atuais recomendam a intervenção da válvula tricúspide na RVT primária quando sintomática ou quando há pelo menos dilatação progressiva do ventrículo direito (VD) ou disfunção sistólica, ou quando há RVT significativa ou dilatação do anel tricúspide na cirurgia cardíaca aberta para doença cardíaca esquerda^{29,30}.

Quando isolada, a RVT sintomática geralmente responde à terapia médica, e os limiares precisos de dilatação do VD ou disfunção sistólica – que deveriam desencadear a cirurgia da valva tricúspide – ainda não estão bem definidos, levando ao encaminhamento tardio para intervenção cirúrgica quando a insuficiência cardíaca direita se torna refratária e coexistem insuficiência renal e desenvolvimento de doença hepática. Isto, por sua vez, está associado a alta morbidade e mortalidade operatória e pós-operatória⁸⁶, embora alguns estudos mostrem melhor risco operatório ao longo do tempo e melhores resultados pós-operatórios em pacientes cuidadosamente selecionados e submetidos à cirurgia em centros experientes⁸⁷.

A RVT permanece subtratada e a tendência de aumento na cirurgia da válvula tricúspide para RVT, especialmente reparo, também tem sido associada ao aumento da idade do paciente e às comorbidades no momento da cirurgia⁸⁸. Esses fatores podem explicar por que alguns estudos não mostram nenhum benefício na intervenção da válvula tricúspide⁸⁹. Medidas quantitativas mais precisas do tamanho do VD e da função sistólica – como, por exemplo, ecocardiografia 3D ou ressonância magnética cardíaca – e a identificação de gatilhos precoces de cirurgia da válvula tricúspide para RVT, com o objetivo de melhorar os resultados, estão sendo investigadas⁹⁰.

10.2 ABORDAGENS INTERVENCIONISTAS

Apenas 10% dos pacientes com RVT sintomática grave são submetidos a tratamento cirúrgico, enquanto a maioria é tratada apenas com terapia diurética⁹⁰. Devido ao impacto adverso da RVT grave na qualidade de vida e na sobrevivência, e ao grau extremo de RVT observado em uma grande proporção de pacientes, existe uma grande necessidade de terapias transcaterter minimamente invasivas. O procedimento valve-in-valve (VIV) tricúspide para pacientes com bioprótese degenerada é agora

realizado rotineiramente com altas taxas de sucesso, utilizando válvulas transcater expansíveis por balão⁹¹.

Porém, os pacientes com RVT grave constituem um grupo grande e heterogêneo com diferentes mecanismos de RVT, incluindo RVT primária decorrente de folhetos mixomatosos ou danos aos folhetos por outras causas; RVT secundária ocasionada pela dilatação anular de fibrilação atrial crônica e/ou disfunção do VD; e RVT secundária por hipertensão pulmonar crônica relacionada à cardiopatia esquerda. Várias terapias transcater estão sendo estudadas, incluindo o reparo de folhetos de ponta a ponta com os dispositivos MitraClip e Pascal, que demonstraram segurança e eficácia favoráveis na redução da gravidade da RVT em dois ou mais graus na maioria dos pacientes^{92,93}.

Terapias promissoras adicionais incluem implantação transcater de válvula tricúspide. A válvula EVOQUE de administração transfemoral autoexpansível, por exemplo, demonstrou alta segurança e eficácia do procedimento na abolição da RVT em uma experiência inicial⁹⁴. Outros dispositivos também se mostraram promissores em estudos iniciais, incluindo o dispositivo de anuloplastia percutânea Cardioband⁹⁵ e a válvula NAVIGATE⁹⁶.

11. REGURGIÇÃO PARAVALVULAR OU PARAVALVULAR LEAK (PVL)

A PVL é uma condição que afeta válvulas protéticas caracterizada por regurgitação de sangue ao redor da prótese. Em válvulas protéticas cirúrgicas, pode resultar de friabilidade tecidual em condições como endocardite e uso de esteroides, ou de calcificação anular. A PVL afeta 2 a 10% das próteses valvares aórticas e 7 a 17% das próteses valvares mitrais⁹⁷. No TAVI, as taxas de PVL diminuíram drasticamente nos últimos 10 anos, devido a melhorias na tecnologia dos dispositivos e nas técnicas de dimensionamento baseadas em TC. Nos estudos de TAVI de baixo risco, as taxas de PVL leve e moderada ou maior foram de 36% e 3,5%, respectivamente, com uso da CoreValve autoexpansível e 29% e 0,8%, respectivamente, para a válvula SAPIEN 3 expansível por balão^{64,65}.

O desenvolvimento adicional da válvula SAPIEN 3 para um dispositivo de quarta geração – com a adição de uma saia de vedação externa melhorada – reduziu ainda mais a PVL, com a taxa de PVL leve em 11%⁹⁸. A PVL moderada ou grave pode resultar em sintomas de insuficiência cardíaca, enquanto qualquer grau de PVL pode ocasionar anemia hemolítica decorrente de danos mecânicos aos glóbulos vermelhos pelas forças de cisalhamento. As diretrizes para doenças cardíacas valvares da AHA/ACC recomendam o fechamento percutâneo da PVL para pacientes que apresentam sintomas relacionados à PVL, anatomia adequada e alto risco para cirurgia cardíaca²⁹.

O fechamento percutâneo da PVL é mais frequentemente realizado com o uso de uma técnica transeptal anterógrada para PVL mitral e uma abordagem retroaórtica para PVL aórtica, com taxas de procedimento bem-sucedido de 80 a 90% na redução da regurgitação para leve ou menos em casos selecionados⁹⁹. O fechamento transcater de PVL após TAVI também pode ser realizado com uma taxa de melhoria comparável¹⁰⁰.

O fechamento transcater bem-sucedido da PVL está relacionada a uma melhor sobrevida em comparação com a redução malsucedida¹⁰¹. Para pacientes com anatomia abaixo do ideal ou com tentativas anteriores malsucedidas de fechamento transcater, o manejo cirúrgico da PVL tem uma alta taxa de sucesso técnico em centros experientes, embora acarrete um risco maior de mortalidade e eventos adversos¹⁰².

REFERÊNCIAS

1. Rajamannan NM, Evans FJ, Aikawa E, Grande Allen KJ, Demer LL, Heistad DD, Simmons CA, Masters KS, Mathieu P, O'Brien KD, et al. Calcific aortic valve disease: not simply a degenerative process: a review and agenda for research from the National Heart and Lung and Blood Institute Aortic Stenosis Working Group. Executive summary: Calcific aortic valve disease 2011 update. *Circulation*. 2011;124(16):1783-1791.
2. d'Arcy JL, Prendergast BD, Chambers JB, Ray SG, Bridgewater B. Valvular heart disease: The next cardiac epidemic. *Heart*. 2011;97(2):91-93.
3. Mongeon FP, Asgar A, Miro J, Poirier N, Khairy P. Recent advances in adult congenital heart disease. *Circ J*. 2011;75(9):2287-2295.
4. Katz R, Wong ND, Kronmal R, Takasu J, Shavelle DM, Probstfield JL, Bertoni AG, Budoff MJ, O'Brien KD. Features of the metabolic syndrome and diabetes mellitus as predictors of aortic valve calcification in the Multi Ethnic Study of Atherosclerosis. *Circulation*. 2006;113(17):2113-2119.
5. Itagaki S, Adams DH, Anyanwu AC. Triggers for surgical referral in degenerative mitral valve regurgitation. *Circ J*. 2013;77(1):28-34.
6. Beckmann E, Grau JB, Sainger R, Poggio P, Ferrari G. Insights into the use of biomarkers in calcific aortic valve disease. *J Heart Valve Dis*. 2010;19(4):441-452.
7. Nightingale AK, Horowitz JD. Aortic sclerosis: Not an innocent murmur but a marker of increased cardiovascular risk. *Heart*. 2005;91(11):1389-1393.
8. Tao G, Kotick JD, Lincoln J. Heart valve development, maintenance, and disease: The role of endothelial cells. *Curr Top Dev Biol*. 2012;100:203-232.

9. Hinton RB Jr, Lincoln J, Deutsch GH, Osinska H, Manning PB, Benson DW, Yutzey KE. Extracellular matrix remodeling and organization in developing and diseased aortic valves. *Circ Res.* 2006;98(11):1431-1438.
10. Mohler ER III, Gannon F, Reynolds C, Zimmerman R, Keane MG, Kaplan FS. Bone formation and inflammation in cardiac valves. *Circulation.* 2001;103(11):1522-1528.
11. Boström KI, Jumabay M, Matveyenko A, Nicholas SB, Yao Y. Activation of vascular bone morphogenetic protein signaling in diabetes mellitus. *Circ Res.* 2011;108(4):446-457.
12. Srivatsa SS, Harrity PJ, Maercklein PB, Kleppe L, Veinot J, Edwards WD, Johnson CM, Fitzpatrick LA. Increased cellular expression of matrix proteins that regulate mineralization is associated with calcification of native human and porcine xenograft bioprosthetic heart valves. *J Clin Invest.* 1997;99(5):996-1009.
13. Balachandran K, Alford PW, Wylie Sears J, Goss JA, Grosberg A, Bischoff J, Aikawa E, Levine RA, Parker KK. Cyclic strain induces dual mode endothelial mesenchymal transformation of the cardiac valve. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2011;108(50):19943-19948.
14. Winchester R, Wiesendanger M, O'Brien W, Zhang HZ, Maurer MS, Gillam LD, Schwartz A, Marboe C, Stewart AS. Circulating activated and effector memory T cells are associated with calcification and clonal expansions in bicuspid and tricuspid valves of calcific aortic stenosis. *J Immunol.* 2011;187(2):1006-1014.
15. Laird DF, Mucalo MR, Yokogawa Y. Growth of calcium hydroxyapatite (Ca HAp) on cholesterol and cholestanol crystals from a simulated body fluid: A possible insight into the pathological calcifications associated with atherosclerosis. *J Colloid Interface Sci.* 2006;295(2):348-363.
16. Jahnke-Dechent W, Heiss A, Schäfer C, Ketteler M, Fetuin A regulation of calcified matrix metabolism. *Circ Res.* 2011;108(12):1494-1509.
17. Egan KP, Kim JH, Mohler ER III, Pignolo RJ. Role for circulating osteogenic precursor cells in aortic valvular disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2011;31(12):2965-2971.
18. Towler DA. Molecular and cellular aspects of calcific aortic valve disease. *Circ Res.* 2013;113(2):198-208.

19. Miller JD, Chu Y, Brooks RM, Richenbacher WE, Peña Silva R, Heistad DD. Dysregulation of antioxidant mechanisms contributes to increased oxidative stress in calcific aortic valvular stenosis in humans. *J Am Coll Cardiol.* 2008;52(11):843-850.
20. Lincoln J, Garg V. Etiology of valvular heart disease-genetic and developmental origins. *Circ J.* 2014;78(8):1801-1807.
21. Foffa I, Ait Ali L, Panesi P, Mariani M, Festa P, Botto N, Vecoli C, Andreassi MG. Sequencing of NOTCH1, GATA5, TGFBR1 and TGFBR2 genes in familial cases of bicuspid aortic valve. *BMC Med Genet.* 2013;14:44.
22. Lincoln J, Garg V. Etiology of valvular heart disease genetic and developmental origins. *Circ J.* 2014;78(8):1801-1807.
23. Thanassoulis G, Campbell CY, Owens DS, Smith JG, Smith AV, Peloso GM, Kerr KF, Pechlivanis S, Budoff MJ, Harris TB, et al; CHARGE Extracoronary Calcium Working Group. Genetic associations with valvular calcification and aortic stenosis. *N Engl J Med.* 2013;368(6):503-512.
24. Reddy YNV, Obokata M, Verbrugge FH, et al. Atrial dysfunction in patients with heart failure with preserved ejection fraction and atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol.* 2020;76:1051–64.
25. Banerjee A, Allan V, Denaxas S, et al. Subtypes of atrial fibrillation with concomitant valvular heart disease derived from electronic health records: phenotypes, population prevalence, trends and prognosis. *Europace.* 2019;21:1776–84.
26. Tsao CW, Aday AW, Almarzooq ZI, et al. Heart disease and stroke statistics—2022 update: a report from the American Heart Association. *Circulation.* 2022;145:e153–639.
27. Alsidawi S, Khan S, Pislaru SV, et al. High prevalence of severe aortic stenosis in low-flow state associated with atrial fibrillation. *Circ Cardiovasc Imaging.* 2021;14:e012453.
28. Ammar A, Elbatran AI, Wijesuriya N, et al. Management of atrial fibrillation after transcatheter aortic valve replacement: challenges and therapeutic considerations. *Trends Cardiovasc Med.* 2021;31:361–67.
29. Otto CM, Nishimura RA, Bonow RO, et al. 2020 ACC/AHA guideline for the management of patients with valvular heart disease: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *Circulation.* 2021;143:e72–227.

30. Vahanian A, Beyersdorf F, Praz F, et al. ESC/EACTS guidelines for the management of valvular heart disease. *Eur Heart J*. 2021;43:561–632.
31. Watkins DA, Johnson CO, Colquhoun SM, et al. Global, regional, and national burden of rheumatic heart disease, 1990–2015. *N Engl J Med*. 2017;377:713–22.
32. Robertson KA, Volmink JA, Mayosi BM. Antibiotics for the primary prevention of acute rheumatic fever: a meta-analysis. *BMC Cardiovasc Disord*. 2005;5:11.
33. Vekemans J, Gouvea-Reis F, Kim JH, et al. The path to group A streptococcus vaccines: World Health Organization research and development technology roadmap and preferred product characteristics. *Clin Infect Dis*. 2019;69:877–83.
34. Oldgren J, Healey JS, Ezekowitz M, et al. Variations in cause and management of atrial fibrillation in a prospective registry of 15,400 emergency department patients in 46 countries: the RE-LY Atrial Fibrillation Registry. *Circulation*. 2014;129:1568–76.
35. Kim JY, Kim SH, Myong JP, et al. Outcomes of direct oral anticoagulants in patients with mitral stenosis. *J Am Coll Cardiol*. 2019;73:1123–31.
36. Dziadzko V, Dziadzko M, Medina-Inojosa JR, et al. Causes and mechanisms of isolated mitral regurgitation in the community: clinical context and outcome. *Eur Heart J*. 2019;40:2194–202.
37. Bartko PE, Heitzinger G, Spinka G, et al. Principal morphomic and functional components of secondary mitral regurgitation. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2021;14:2288–300.
38. Carabello BA. MitraClip and tertiary mitral regurgitation—mitral regurgitation gets curiouser and curiouser. *JAMA Cardiol*. 2019;4:307–8.
39. Lamas GA, Mitchell GF, Flaker GC, et al. Clinical significance of mitral regurgitation after acute myocardial infarction. *Circulation*. 1997;96:827–33.
40. Grigioni F, Enriquez-Sarano M, Zehr KJ, et al. Ischemic mitral regurgitation: long-term outcome and prognostic implications with quantitative Doppler assessment. *Circulation*. 2001;103:1759–64.

41. Sannino A, Sudhakaran S, Milligan G, et al. Effectiveness of medical therapy for functional mitral regurgitation in heart failure with reduced ejection fraction. *J Am Coll Cardiol.* 2020;76:883–84.
42. Michler RE, Smith PK, Parides MK, et al. Two-year outcomes of surgical treatment of moderate ischemic mitral regurgitation. *N Engl J Med.* 2016;374:1932–41.
43. Goldstein D, Moskowitz AJ, Gelijns AC, et al. Two-year outcomes of surgical treatment of severe ischemic mitral regurgitation. *N Engl J Med.* 2016;374:344–53.
44. Obadia JF, Messika-Zeitoun D, Leurent G, et al. Percutaneous repair or medical treatment for secondary mitral regurgitation. *N Engl J Med.* 2018;379:2297–306.
45. Marwick TH, Brugger N. Effects of atrial fibrillation and sinus rhythm on cardiac remodeling and valvular regurgitation. *J Am Coll Cardiol.* 2022;79:962–64.
46. Gertz ZM, Raina A, Saghy L, et al. Evidence of atrial functional mitral regurgitation due to atrial fibrillation: reversal with arrhythmia control. *J Am Coll Cardiol.* 2011;58:1474–81.
47. Soulat-Dufour L, Lang S, Addetia K, et al. Restoring sinus rhythm reverses cardiac remodeling and reduces valvular regurgitation in patients with atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol.* 2022;79:951–61.
48. Grayburn PA, Sannino A, Packer M. Proportionate and disproportionate functional mitral regurgitation: a new conceptual framework that reconciles the results of the MITRA-FR and COAPT trials. *JACC Cardiovasc Imaging.* 2019;12:353–62.
49. Feldman T, Kar S, Elmariah S, et al. Randomized comparison of percutaneous repair and surgery for mitral regurgitation: 5-year results of EVEREST II. *J Am Coll Cardiol.* 2015;66:2844–54.
50. Sorajja P, Vemulapalli S, Feldman T, et al. Outcomes with transcatheter mitral valve repair in the United States: an STS/ACC TVT registry report. *J Am Coll Cardiol.* 2017;70:2315–27.
51. Lim DS, Kar S, Spargias K, et al. Transcatheter valve repair for patients with mitral regurgitation: 30-day results of the CLASP study. *JACC Cardiovasc Interv.* 2019;12:1369–78.

52. Gammie JS, Bartus K, Gackowski A, et al. Beating-heart mitral valve repair using a novel ePTFE cordal implantation device: a prospective trial. *J Am Coll Cardiol.* 2018;71:25–36.
53. Rogers JH, Ebner AA, Boyd WD, et al. First-in-human transfemoral transseptal mitral valve chordal repair. *JACC Cardiovasc Interv.* 2020;13:1383–85.
54. Eleid MF, Cabalka AK, Williams MR, et al. Percutaneous transvenous transseptal transcatheter valve implantation in failed bioprosthetic mitral valves, ring annuloplasty, and severe mitral annular calcification. *JACC Cardiovasc Interv.* 2016;9:1161–74.
55. Eleid MF, Whisenant BK, Cabalka AK, et al. Early outcomes of percutaneous transvenous transseptal transcatheter valve implantation in failed bioprosthetic mitral valves, ring annuloplasty, and severe mitral annular calcification. *JACC Cardiovasc Interv.* 2017;10:1932–42.
56. Guerrero M, Wang DD, Eleid MF, et al. Prospective study of TMVR using balloon-expandable aortic transcatheter valves in MAC: MITRAL trial 1-year outcomes. *JACC Cardiovasc Interv.* 2021;14:830–45.
57. Guerrero M, Wang DD, Pursnani A, et al. Prospective evaluation of TMVR for failed surgical annuloplasty rings: MITRAL trial valve-in-ring arm 1-year outcomes. *JACC Cardiovasc Interv.* 2021;14:846–58.
58. Khan JM, Babaliaros VC, Greenbaum AB, et al. Anterior leaflet laceration to prevent ventricular outflow tract obstruction during transcatheter mitral valve replacement. *J Am Coll Cardiol.* 2019;73:2521–34.
59. Wang DD, Guerrero M, Eng MH, et al. Alcohol septal ablation to prevent left ventricular outflow tract obstruction during transcatheter mitral valve replacement: first-in-man study. *JACC Cardiovasc Interv.* 2019;12:1268–79.
60. Muller DWM, Sorajja P, Duncan A, et al. 2-Year outcomes of transcatheter mitral valve replacement in patients with severe symptomatic mitral regurgitation. *J Am Coll Cardiol.* 2021;78:1847–59.
61. Sorajja P, Moat N, Badhwar V, et al. Initial feasibility study of a new transcatheter mitral prosthesis: the first 100 patients. *J Am Coll Cardiol.* 2019;73:1250–60.
62. Webb JG, Murdoch DJ, Boone RH, et al. Percutaneous transcatheter mitral valve replacement: first-in-human experience with a new transseptal system. *J Am Coll Cardiol.* 2019;73:1239–46.

63. Leon MB, Smith CR, Mack M, et al. Transcatheter aortic-valve implantation for aortic stenosis in patients who cannot undergo surgery. *N Engl J Med.* 2010;363:1597–607.
64. Mack MJ, Leon MB, Thourani VH, et al. Transcatheter aortic-valve replacement with a balloon expandable valve in low-risk patients. *N Engl J Med.* 2019;380:1695–705.
65. Popma JJ, Deeb GM, Yakubov SJ, et al. Transcatheter aortic-valve replacement with a self-expanding valve in low-risk patients. *N Engl J Med.* 2019;380:1706–15.
66. Landes U, Webb JG, De Backer O, et al. Repeat transcatheter aortic valve replacement for transcatheter prosthesis dysfunction. *J Am Coll Cardiol.* 2020;75:1882–93.
67. Delesalle G, Bohbot Y, Rusinaru D, et al. Characteristics and prognosis of patients with moderate aortic stenosis and preserved left ventricular ejection fraction. *J Am Heart Assoc.* 2019;8:e011036.
68. Strange G, Stewart S, Celermajer D, et al. Poor long-term survival in patients with moderate aortic stenosis. *J Am Coll Cardiol.* 2019;74:1851–63.
69. Ito S, Miranda WR, Nkomo VT, et al. Reduced left ventricular ejection fraction in patients with aortic stenosis. *J Am Coll Cardiol.* 2018;71:1313–21.
70. Ito S, Miranda WR, Nkomo VT, et al. Prognostic risk stratification of patients with moderate aortic stenosis. *J Am Soc Echocardiogr.* 2021;34:248–56.
71. Zhu D, Ito S, Miranda WR, et al. Left ventricular global longitudinal strain is associated with long-term outcomes in moderate aortic stenosis. *Circ Cardiovasc Imaging.* 2020;13:e009958.
72. Baumgartner H, Hung J, Bermejo J, et al. Recommendations on the echocardiographic assessment of aortic valve stenosis: a focused update from the European Association of Cardiovascular Imaging and the American Society of Echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr.* 2017;30:372–92.

73. Eleid MF, Nishimura RA, Sorajja P, Borlaug BA. Systemic hypertension in low-gradient severe aortic stenosis with preserved ejection fraction. *Circulation*. 2013;128:1349–53.
74. Eleid MF, Sorajja P, Michelena HI, et al. Survival by stroke volume index in patients with low-gradient normal EF severe aortic stenosis. *Heart*. 2015;101:23–29.
75. Namasivayam M, He W, Churchill TW, et al. Transvalvular flow rate determines prognostic value of aortic valve area in aortic stenosis. *J Am Coll Cardiol*. 2020;75:1758–69.
76. Eleid MF, Sorajja P, Michelena HI, et al. Flow-gradient patterns in severe aortic stenosis with preserved ejection fraction: clinical characteristics and predictors of survival. *Circulation*. 2013;128:1781–89.
77. Alkhouli M, Zack CJ, Sarraf M, et al. Doppler mean gradient is discordant to aortic valve calcium scores in patients with atrial fibrillation undergoing transcatheter aortic valve replacement. *J Am Soc Echocardiogr*. 2022;35:116–23.
78. Verma S, Siu SC. Aortic dilatation in patients with bicuspid aortic valve. *N Engl J Med*. 2014;370:1920–29.
79. Grattan M, Prince A, Rumman RK, et al. Predictors of bicuspid aortic valve-associated aortopathy in childhood: a report from the MIBAVA Consortium. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2020;13:e009717.
80. Blais S, Meloche-Dumas L, Fournier A, et al. Long-term risk factors for dilatation of the proximal aorta in a large cohort of children with bicuspid aortic valve. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2020;13:e009675.
81. Michelena HI, Della Corte A, Evangelista A, et al. International consensus statement on nomenclature and classification of the congenital bicuspid aortic valve and its aortopathy, for clinical, surgical, interventional and research purposes. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2021;162:e383–414.

82. de Kerchove L, Mastrobuoni S, Froede L, et al. Variability of repairable bicuspid aortic valve phenotypes: towards an anatomical and repair-oriented classification. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2019;26:351–59.
83. Michelena HI, Prakash SK, Della Corte A, et al. Bicuspid aortic valve: identifying knowledge gaps and rising to the challenge from the International Bicuspid Aortic Valve Consortium (BAVCon). *Circulation.* 2014;129:2691–704.
84. Borger MA, Fedak PWM, Stephens EH, et al. The American Association for Thoracic Surgery consensus guidelines on bicuspid aortic valve-related aortopathy: executive summary. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2018;156:473–80.
85. Mahajan N, Khetarpal V, Afonso L. Stroke secondary to calcific bicuspid aortic valve: case report and literature review. *J Cardiol.* 2009;54:158–61.
86. Alqahtani F, Berzingi CO, Aljohani S, et al. Contemporary trends in the use and outcomes of surgical treatment of tricuspid regurgitation. *J Am Heart Assoc.* 2017;6:e007597.
87. Hamandi M, Smith RL, Ryan WH, et al. Outcomes of isolated tricuspid valve surgery have improved in the modern era. *Ann Thorac Surg.* 2019;108:11–15.
88. Kilic A, Saha-Chaudhuri P, Rankin JS, Conte JV. Trends and outcomes of tricuspid valve surgery in North America: an analysis of more than 50,000 patients from the Society of Thoracic Surgeons database. *Ann Thorac Surg.* 2013;96:1546–52.
89. Axtell AL, Bhambhani V, Moonsamy P, et al. Surgery does not improve survival in patients with isolated severe tricuspid regurgitation. *J Am Coll Cardiol.* 2019;74:715–25.
90. Ingraham BS, Pislaru SV, Nkomo VT, et al. Characteristics and treatment strategies for severe tricuspid regurgitation. *Heart.* 2019;105:1244–50.
91. McElhinney DB, Cabalka AK, Aboulhosn JA, et al. Transcatheter tricuspid valve-in-valve implantation for the treatment of dysfunctional surgical

bioprosthetic valves: an international, multicenter registry study. *Circulation*. 2016;133:1582–93.

92. Kodali S, Hahn RT, Eleid MF, et al. Feasibility study of the transcatheter valve repair system for severe tricuspid regurgitation. *J Am Coll Cardiol*. 2021;77:345–56.

93. Lurz P, Stephan von Bardeleben R, Weber M, et al. Transcatheter edge-to-edge repair for treatment of tricuspid regurgitation. *J Am Coll Cardiol*. 2021;77:229–39.

94. Fam NP, von Bardeleben RS, Hensey M, et al. Transfemoral transcatheter tricuspid valve replacement with the EVOQUE system: a multicenter, observational, first-in-human experience. *JACC Cardiovasc Interv*. 2021;14:501–11.

95. Davidson CJ, Lim DS, Smith RL, et al. Early feasibility study of cardioband tricuspid system for functional tricuspid regurgitation: 30-day outcomes. *JACC Cardiovasc Interv*. 2021;14:41–50.

96. Hahn RT, Kodali S, Fam N, et al. Early multinational experience of transcatheter tricuspid valve replacement for treating severe tricuspid regurgitation. *JACC Cardiovasc Interv*. 2020;13:2482–93.

97. Hammermeister K, Sethi GK, Henderson WG, et al. Outcomes 15 years after valve replacement with a mechanical versus a bioprosthetic valve: final report of the Veterans Affairs randomized trial. *J Am Coll Cardiol*. 2000;36:1152–58.

98. Welle GA, El-Sabawi B, Thaden JJ, et al. Effect of a fourth-generation transcatheter valve enhanced skirt on paravalvular leak. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2021;97:895–902.

99. Eleid MF, Cabalka AK, Malouf JF, et al. Techniques and outcomes for the treatment of paravalvular leak. *Circ Cardiovasc Interv*. 2015;8:e001945.

100. Waterbury TM, Reeder GS, Pislaru SV, et al. Techniques and outcomes of paravalvular leak repair after transcatheter aortic valve replacement. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2017;90:870–77.

101. Alkhouli M, Zack CJ, Sarraf M, et al. Successful percutaneous mitral paravalvular leak closure is associated with improved midterm survival. *Circ Cardiovasc Interv.* 2017;10:e005730.

102. Alkhouli M, Rihal CS, Zack CJ, et al. Transcatheter and surgical management of mitral paravalvular leak: long-term outcomes. *JACC Cardiovasc Interv.* 2017;10:1946–56.

CAPÍTULO 14

UM PANORAMA SOBRE A ENDOCARDITE INFECCIOSA, SEUS MECANISMOS E MÉTODOS DE TRATAMENTO ATUALMENTE UTILIZADOS

Ale Saleh Khanjar;
Ananda Sousa Silva;
Bruna Laryssa Xavier Ricardo;
Eduardo Galletti;
Elizandra Tiso Vinhas Goulart;
Gerson Barbosa do Nascimento;
Miguel Takao Yamawaki Murata;
Tábata Tatiane Fernandes dos Santos

RESUMO

A endocardite infecciosa (EI) é uma doença rara, mas potencialmente fatal, causando às vezes sequelas duradouras entre os sobreviventes. A população com alto risco de EI é representada por pacientes com doença cardíaca estrutural subjacente e/ou dispositivo cardíaco implantado. Considerando o número crescente de procedimentos intravasculares e intracardíacos associados à implantação de dispositivos, o número de pacientes em risco também está em crescimento. Caso a bacteremia desenvolva, pode ocorrer vegetação infectada na válvula nativa/protética ou em qualquer dispositivo intracardíaco/intravascular como resultado final da interação microrganismos vasos/sistema imunológico do hospedeiro. Por isso, no caso de suspeita de EI, todos os esforços devem ser concentrados no diagnóstico, pois a doença pode se espalhar para quase todos os órgãos. No entanto, o diagnóstico de EI pode ser difícil e exigir uma combinação de exame clínico, avaliação microbiológica e avaliação ecocardiográfica.

PALAVRAS-CHAVE: Endocardite bacteriana; Infecção; Antibacterianos; Doenças cardiovasculares; Valva mitral

1. INTRODUÇÃO

A endocardite infecciosa (EI) é uma doença que afeta múltiplos sistemas, resultante de infecção, geralmente bacteriana, da superfície endocárdica do coração. Há séculos, é reconhecida como entidade patológica e como processo infeccioso desde o século XIX¹. Em suas

palestras sobre endocardite maligna, William Osler² apresentou, em 1885, uma teoria unificadora com base em pacientes suscetíveis desenvolviam crescimentos micóticos em suas válvulas, seguidos pela transferência para partes distantes de microrganismos.

A partir do século XXI, o cenário da EI mudou, devido a vários aspectos, representados, a princípio pela redução da febre reumática, que se tornou um fator predisponente menos frequente, e pelo número crescente de casos de EI em pacientes idosos com dispositivos cardíacos ou válvulas cardíacas transcater. A abordagem percutânea facilitou o tratamento de algumas doenças valvares, como a estenose aórtica, em pacientes com risco cirúrgico, mas gerou um aumento de EI e de mau prognóstico³.

Considerando a complexidade do manejo e a alta mortalidade da EI, foi proposta a criação, dentro de um de seus hospitais de referência, de uma equipe de endocardite, formada por múltiplas cardiologistas, infectologistas, cirurgiões cardíacos e radiologistas, com o objetivo de otimizar o manejo e melhorar o prognóstico da EI⁴. Alguns estudos demonstraram que uma abordagem multidisciplinar encurtou o tempo até o diagnóstico e melhorou a sobrevivência de pacientes acometidos^{5,6}. Além disso, a IE gera um grande impacto econômico. O tratamento padrão para EI é baseado em 4 a 6 semanas de antibioticoterapia intravenosa (IV), por isso o custo para seu manejo deve levar em consideração a longa internação e o custo da terapia intravenosa⁷.

2. EPIDEMIOLOGIA

A EI é uma doença relativamente rara, mas potencialmente fatal. Dados de uma revisão sistemática a incidência global da doença, os números variaram entre 1,5 e 11,6 casos por 100 mil pessoas/ano, com informações coletadas somente em 10 países, sendo em sua maioria nações desenvolvidas. Quando não tratada, a mortalidade por EI é uniforme. Mesmo com a melhor terapia disponível, as taxas de mortalidade são de aproximadamente 25%^{8,9}.

3. DEMOGRAFIA

A idade média dos pacientes com EI aumentou consideravelmente nas últimas décadas. Em 1926, por exemplo, a idade média dos pacientes com EI atendidos no Hospital Johns Hopkins tinha menos de 30 anos idade¹⁰. Nas últimas décadas, porém, mais da metade dos pacientes com EI têm mais de 50 anos de idade, sendo cerca de dois terços dos acometidos do sexo masculino. Vários fatores contribuíram com a mudança na distribuição etária nos países desenvolvidos. Primeiramente, os fatores de risco cardíaco que predispõem os pacientes à EI mudaram em muitos desses países, passando da doença cardíaca reumática – observada principalmente em adultos jovens – para a doença valvular degenerativa, diagnosticada com mais frequência

em idosos. A idade da população, por sua vez, aumentou de forma consistente. E, por último, a entidade relativamente nova da EI associada aos cuidados de saúde, que afeta desproporcionalmente os adultos mais velhos, surgiu secundária à introdução de novas modalidades terapêuticas, incluindo cateteres intravasculares, linhas de hiperalimentação, dispositivos cardíacos e derivações de diálise^{9,11}.

4. FATORES DE RISCO

Praticamente qualquer tipo de doença cardíaca estrutural pode predispor à EI. A cardiopatia reumática foi a lesão subjacente mais frequente no passado, sendo a valva mitral o local mais comumente envolvido. Nos países desenvolvidos, a proporção de casos relacionados com doenças cardíacas reumáticas diminuiu para $\leq 5\%$ nas últimas décadas⁹. Porém, nos países em desenvolvimento, a doença cardíaca reumática continua a ser a condição cardíaca predisponente mais comum para EI¹².

Válvulas protéticas e dispositivos cardíacos – como marcapassos permanentes e desfibriladores cardioversores – são fatores de risco significativos para EI. As taxas de implantação destes dispositivos aumentaram de forma significativa nas últimas décadas. Como consequência, próteses valvares e dispositivos cardíacos estão envolvidos em uma proporção crescente de casos de EI¹³. Em um estudo de coorte, por exemplo, de 2.781 adultos em 25 países com EI definida, um quinto tinha uma válvula protética e 7% tinha um dispositivo cardíaco⁹.

A doença cardíaca congênita também significa risco aumentado de EI. No estudo de coorte, 12% dos 2.781 pacientes com EI definitiva apresentavam cardiopatia congênita subjacente. Porém, como esta coorte foi, em sua maioria, constituída a partir de centros de referência com programas de cirurgia cardíaca, esse resultado possivelmente sobrestimou a associação entre doença cardíaca congênita e EI na população em geral¹¹. O prolapso da válvula mitral tem sido relatado como a anormalidade estrutural predisponente predominante em 7 a 30% das EI de válvula nativa (NVIE) em países em desenvolvimento¹⁴.

Em um estudo caso-controle, o prolapso mitral foi associado à EI com razão de chances de 8,2¹⁵. Nos países desenvolvidos, as lesões cardíacas degenerativas assumem maior importância nos 30 a 40% dos pacientes com EI que não apresentam doença valvular conhecida¹⁶, sendo em uma série de autópsias observada uma calcificação do anel da valva mitral em 14% dos pacientes com EI com mais de 65 anos – uma taxa mais elevada que a da população geral^{16,17}.

Outros fatores que predisõem à EI correspondem ao uso de drogas injetáveis (UDI), a infecção pelo vírus da imunodeficiência humana e o extenso contato com o sistema de saúde^{9,11}. Especificamente, a EI associada aos cuidados de saúde tem aumentado nas últimas décadas nos países desenvolvidos¹¹. Um terço de uma coorte multinacional prospectiva de 1.622

pacientes com NVIE e sem histórico de UDI apresentava EI associada a cuidados de saúde¹⁸.

5. MICROBIOLOGIA

À medida que os fatores de risco dos pacientes mudam, a microbiologia da EI também se altera. Embora os estreptococos e os estafilococos tenham representado coletivamente quase 80% dos casos, a proporção destes dois organismos varia de acordo com a região e mudou ao longo do tempo. O surgimento de EI associada à assistência à saúde foi acompanhado por um aumento na prevalência de *Staphylococcus aureus*¹⁹ e de estafilococos coagulase-negativos^{18,20}, enquanto a proporção de EI causada por estreptococos do grupo viridans (EVS) diminuiu²⁰. Os enterococos são a terceira principal causa de EI e estão cada vez mais associados ao contato com cuidados à saúde²¹. As infecções que envolvem patógenos Gram-negativos e fúngicos na EI são raras e estão principalmente relacionadas aos cuidados de saúde, quando ocorrem^{22,23}.

Em cerca de 10% dos casos de EI, as hemoculturas são negativas, mais comumente devido ao paciente receber antibióticos antes da investigação diagnóstica. A EI com cultura negativa é causada por microrganismos exigentes, que são difíceis de isolar com técnicas microbiológicas convencionais. Ensaio especializado – incluindo testes serológicos e PCR utilizando sangue ou biópsias de válvulas – podem, em última análise, sugerir um agente patogênico causador em até 60% desses casos²⁴.

Embora a etiologia da EI com cultura negativa varie de acordo com fatores geográficos e epidemiológicos, causas importantes incluem *Coxiella burnetii* (o agente causador da febre Q), *Bartonella* spp., *Brucella* spp. e *Tropheryma whippelii*^{9,24}. Fatores de risco específicos, como contato com gado ou matadouros (para *Brucella* spp. e *Coxiella burnetii*); falta de abrigo ou alcoolismo (para *Bartonella quintana*); viagens para o Oriente Médio ou Mediterrâneo ou consumo de produtos lácteos não pasteurizados (para *Brucella* spp.); contato com gatos (para *Bartonella henselae*) ou contato extenso com cuidados à saúde em um paciente com válvula protética e hemoculturas negativas (para *Aspergillus* spp.) podem ser pistas úteis na avaliação de possíveis casos de EI⁹.

6. MECANISMOS/FISIOPATOLOGIA

Experimentalmente, o endotélio valvar normal é resistente à colonização bacteriana após desafio intravascular. O desenvolvimento da EI, portanto, requer a ocorrência simultânea de vários fatores independentes: alteração da superfície da válvula cardíaca, para produzir um local adequado para fixação e colonização bacteriana; bacteremia com um organismo capaz de se fixar e colonizar o tecido valvar; e criação da massa infectada ou

vegetação com o aterramento do organismo em proliferação dentro de uma matriz protetora de moléculas de soro e plaquetas²⁵.

6.1 ENDOCARDITE TROMBÓTICA NÃO BACTERIANA

A EI raramente resulta de injeções intravenosas de bactérias, a menos que a superfície valvar seja a princípio perturbada. Em humanos, danos equivalentes à superfície valvar podem resultar de vários fatores, incluindo fluxo sanguíneo turbulento, relacionado a danos valvares primários decorrentes de estados de doenças sistêmicas específicas (como cardite reumática); lesões mecânicas por cateteres ou eletrodos; ou lesões decorrentes de injeções repetidas de partículas sólidas em UDI²⁵. Este dano endotelial provoca a formação de depósitos de fibrina-plaquetas sobrejacentes ao edema intersticial²⁵, uma entidade fisiopatológica inicialmente denominada endocardite trombótica não bacteriana (ETNB) por Gross & Friedberg²⁶, em 1936.

Micrografias eletrônicas de varredura em série de válvulas danificadas de animais desafiados experimentalmente com bolus intravenosos de bactérias mostraram adesão bacteriana à superfície do NBTE dentro de 24 horas após a infecção. Essa adesão é seguida pela geração da vegetação infectada totalmente desenvolvida, após cobertura adicional da bactéria com moléculas de matriz²⁷.

6.2 BACTEREMIA TRANSITÓRIA

A infecção da corrente sanguínea é um pré-requisito para o desenvolvimento de NVIE e possivelmente para a maioria dos casos de EI de válvula protética (PVIE). Nesse caso, a contaminação intraoperatória pode ser responsável pela infecção valvar. Porém, a magnitude mínima de bacteremia – medida em unidades formadoras de colônias (UFC) por ml – necessária para causar EI não é conhecida. Modelos experimentais normalmente usam inóculos de 10^5 – 10^8 UFC por ml, seja como dose em bolus ou por infusão contínua durante um período prolongado²⁸. A bacteremia de baixo grau (≥ 10 e $< 10^4$ UFC por ml) parece ser comum após trauma leve da mucosa, como procedimentos odontológicos, gastrointestinais, urológicos ou ginecológicos²⁹.

A bacteremia é facilmente detectável na maioria dos pacientes após procedimentos odontológicos³⁰ e após atividades diárias comuns, como escovar os dentes e mastigar²⁹. É, portanto, provável que baixos níveis de bacteremia, embora comuns, sejam insuficientes para causar EI. Além disso, muitas das espécies bacterianas presentes no sangue após trauma leve da mucosa não são comumente implicadas em casos de EI. A atividade bactericida mediada pelo complemento, por exemplo, elimina a maioria dos patógenos gram-negativos³¹.

Em contraste, os organismos que normalmente são relacionados à EI – *S. aureus*, *Staphylococcus epidermidis*, Viridans Group Streptococci (VGS), enterococos e *Pseudomonas aeruginosa* – aderem mais facilmente aos folhetos aórticos caninos *in vitro* do que os agentes patogênicos que são causas menos comuns de EI³². Mesmo dentro da mesma espécie, pode haver diferenças na propensão de causar EI. Complexos clonais específicos de *S. aureus*, por exemplo, estão associados a um risco aumentado de EI³³. Da mesma forma, membros dos grupos *Streptococcus mitis* e *Streptococcus oralis* predominam como causa de EI entre os muitos membros do VGS³⁰.

6.3 INTERAÇÃO MICRORGANISMO-NBTE

Uma vez estabelecida a bacteremia com um patógeno típico indutor de EI, a etapa seguinte é a adesão do organismo às matrizes fibrina-plaquetas da NBTE. Sua importância foi demonstrada em estudo de extração dentária em ratos com periodontite. Neste estudo, os estreptococos do grupo G foram responsáveis por 83% dos episódios de EI, apesar de causarem uma minoria de episódios de bacteremia. Num modelo *in vitro*, esses organismos foram associados ao aumento da adesão às matrizes fibrina-plaquetas em comparação com outras espécies³⁵. A adesão ao NBTE também é um passo importante na EI fúngica. Enquanto a *Candida krusei* adere mal, sendo uma causa rara de EI em humanos, a *Candida albicans* adere à NBTE *in vitro*, produz EI experimental e é a causa mais comum de EI entre as espécies de *Candida*³⁶.

6.4 MECANISMOS DE ADESÃO BACTERIANA AO ENDOCÁRDIO

Embora a ligação do patógeno à NBTE pareça ser comum no estabelecimento da EI, o mecanismo pelo qual isso ocorre pode variar. Alguns organismos parecem se ligar a componentes do endotélio danificado ou NBTE, como fibronectina, laminina e colágeno³⁷. Outros organismos podem se ligar diretamente ou ser internalizados pelas células endoteliais. Esse parece ser um mecanismo importante pelo qual o *S. aureus* infecta as válvulas cardíacas. Nesse modelo, a adesão é mediada por proteínas de superfície específicas do *S. aureus* que se ligam ao fibrinogênio, como o fator de agregação (Clf) e a coagulase³⁸.

Aparentemente existe uma interação entre a ligação do fibrinogênio e da fibronectina na indução de *S. aureus* na IE, em que ambas as adesinas medeiam a ligação inicial às vegetações, mas a ligação da fibronectina é essencial para a persistência de organismos no sítio endotelial valvar³⁹. Fatores de virulência adicionais, como a toxina α , medeiam a persistência e a proliferação nas vegetações em maturação⁴⁰.

Considera-se que um fator-chave na adesão dos estreptococos orais à NBTE é o dextrano – um polissacarídeo extracelular complexo derivado de bactérias⁴¹. Outros fatores de virulência que possivelmente medeiam a

adesão estreptocócica incluem FimA, uma proteína de superfície que age como uma adesina na cavidade oral⁴²; a adesina de ligação ao ácido siálico Hsa⁴³; e uma adesina bacteriana codificada por fago, que medeia uma interação complexa entre bactérias, fibrinogênio e plaquetas⁴⁴.

6.5 AGREGAÇÃO PLAQUETÁRIA E EVOLUÇÃO DA VEGETAÇÃO

Após a colonização bacteriana da válvula, a vegetação aumenta por meio de ciclos adicionais de deposição de fibrina-plaquetas e proliferação bacteriana. Algumas cepas de bactérias são potentes estimuladoras da agregação plaquetária e da reação de liberação plaquetária⁴⁵. Geralmente, cepas de estafilococos e estreptococos produtores de EI agregam mais plaquetas do que outras bactérias que produzem EI com menos frequência. *Streptococcus sanguinis* promove a agregação plaquetária por meio de dois antígenos de superfície celular bacteriana⁴⁶. A *S. aureus* parece ser capaz de se ligar às plaquetas pelo fator de von Willebrand derivado de plaquetas ou diretamente ao receptor do fator de von Willebrand⁴⁷.

Embora as plaquetas sejam componentes-chave na patogênese da EI, elas também têm um papel fundamental na defesa do hospedeiro, contra a proliferação de organismos na vegetação cardíaca. Nesse caso, as plaquetas podem, por exemplo, fagocitar os estafilococos circulantes em vacúolos de engolfamento, que se fundem com os grânulos α . Esses grânulos α contêm peptídeos antimicrobianos, conhecidos proteínas microbicidas plaquetárias (PMPs). Dependendo da suscetibilidade da cepa específica de estafilococos a esses peptídeos, o organismo é morto nas plaquetas ou sobrevive e se dissemina⁴⁸.

As plaquetas também impedem a proliferação bacteriana na vegetação, liberando PMPs antibacterianos no ambiente da vegetação local⁴⁹. Assim, a resistência às PMPs, como na *S. aureus*, contribui para a virulência na EI. As bactérias enterradas nas profundezas da vegetação, por sua vez, podem apresentar um estado de atividade metabólica reduzida com base na incapacidade de absorver nutrientes essenciais. Este estado metabólico alterado promove a sobrevivência do organismo contra antibióticos selecionados⁵⁰.

O microrganismo invasor, o endotélio e o monócito interagem de forma complexa na patogênese da EI. Após internalização pelas células endoteliais *in vitro*, microrganismos como *S. aureus* geram uma potente resposta pró-inflamatória de quimiocinas, incluindo expressão aumentada de IL-6, IL-8 e peptídeo quimiotático de monócitos⁵¹. Os monócitos são atraídos para o microambiente das células endoteliais, onde as bactérias circulantes podem se ligar diretamente à sua superfície, induzindo a liberação de tromboplastina tecidual. Essa liberação amplifica a cascata pró-coagulante leva à evolução progressiva da vegetação e também induz o efeito antibacteriano da liberação de PMP pelas plaquetas na matriz vegetal⁵².

6.6 FORMAÇÃO DE BIOFILME

A EI relacionada a dispositivos cardíacos implantáveis pode gerar biofilmes peri-dispositivo. Nesse caso, a formação de biofilme contribui diretamente para a evolução da propagação da vegetação associada a dispositivos. Porém, a contribuição da formação de biofilme para a NVIE não está estabelecida, sendo o efeito dessa formação abordado em estudos experimentais. Nas últimas décadas, estudos relacionaram a capacidade das cepas de *S. aureus* de produzir biofilmes in vitro e de causar bacteremia clinicamente persistente por *S. aureus* resistente à meticilina (MRSA) em humanos – estabelecida como mais de 7 dias de hemoculturas positivas, apesar da presença de isolados sensíveis à vancomicina e regimes de tratamento adequados com vancomicina^{53,54}. Cepas de bacteremia por MRSA clinicamente persistentes, por sua vez, produzem mais biofilme in vitro quando expostas a concentrações subinibitórias de vancomicina do que isoladas de MRSA com resolução clínica⁵³.

6.7 SENSOR DE QUÓRUM

Como as vegetações de IE contêm grandes densidades de organismos, o papel da regulação genética de detecção de quórum – ou seja, a regulação da expressão genética com base na densidade celular bacteriana – dos fatores de virulência foi abordado. A maioria dos dados vem de *S. aureus*, neste caso, no contexto do regulador do gene acessório (*Agr*). Na EI experimental, a capacidade das cepas de MRSA de evocar a ativação de *Agr* no início do ciclo de crescimento se correlaciona com a capacidade de causar EI persistente à vancomicina, tanto clinicamente quanto na EI experimental. Porém, com base em estudos de nocaute do gene *Agr*, seu perfil de ativação precoce é, no máximo, um biomarcador para cepas persistentes de EI, em vez de estar diretamente ligado patogeneticamente a esse resultado^{53,55}.

7. FATORES IMUNOPATOLÓGICOS

A EI resulta na estimulação da imunidade humoral e celular, manifestada por hipergamaglobulinemia, esplenomegalia e presença de macrófagos no sangue periférico. Várias classes de anticorpos circulantes são produzidas em resposta à bacteremia contínua que tipicamente caracteriza a doença. Anticorpos opsonicos, aglutinantes, fixadores de complemento, crioglobulinas e anticorpos direcionados contra proteínas bacterianas de choque térmico e macroglobulinas são produzidos pelo hospedeiro em um esforço para controlar a infecção⁵⁶.

7.1 EFICÁCIA DAS RESPOSTAS DE ANTICORPOS

Estudos em animais sugerem eficácia variável da resposta de anticorpos para prevenir a EI. Anticorpos contra componentes da superfície celular reduzem a adesão de *C. albicans* à fibrina e às plaquetas in vitro e reduzem a incidência de EI in vivo⁵⁷. Por outro lado, os anticorpos contra *S. epidermidis* e *S. aureus* induzidos por células completas não preveniram a EI em animais imunizados⁵⁸. Além disso, quando administrados em conjunto com terapia antibiótica, os anticorpos específicos para a proteína ClfA de ligação ao fibrinogênio aumentaram a eliminação bacteriana das vegetações⁵⁹. Os dados também indicam um possível papel da vacinação contra ClfA na prevenção da EI, embora os estudos em humanos não tenham produzido uma vacina eficaz⁶⁰.

7.2 ANTICORPOS PATOLÓGICOS

O fator reumatoide – que é um anticorpo IgM anti-IgG – se desenvolve em cerca de metade dos pacientes com EI com duração menos de 6 semanas e diminui com terapia antimicrobiana⁶¹. Embora o fator reumatoide possa contribuir para a patogênese, bloqueando a atividade opsonizante de IgG, estimulando a fagocitose ou acelerando o dano microvascular, ele não parece contribuir significativamente para a glomerulonefrite de complexos imunes associada à EI⁶². Anticorpos antinucleares também ocorrem na EI e podem contribuir para as manifestações musculoesqueléticas, febre ou dor pleurítica⁶³.

7.3 COMPLEXOS IMUNOLÓGICOS

Complexos imunes circulantes foram encontrados em títulos elevados em quase todos os pacientes com EI⁶³. A deposição de complexos imunes está envolvida na glomerulonefrite associada à EI e também pode causar algumas manifestações periféricas da EI, como nódulos de Osler (manifestação cutânea) e manchas de Roth (hemorragias retinianas). Patologicamente, essas lesões se assemelham a uma reação aguda de Arthus, em que complexos antígeno-anticorpo são depositados e levam à vasculite local⁶⁴. O tratamento leva a uma rápida diminuição dos complexos imunes circulantes, enquanto as falhas terapêuticas são caracterizadas por títulos crescentes de complexos imunes circulantes^{65,66}.

7.4 BACTÉRIAS EXIGENTES

Alguns organismos, como os patógenos intracelulares obrigatórios *C. burnetii* e *Bartonella* spp., podem causar EI por outros mecanismos fisiopatológicos. No caso de *C. burnetii*, os pacientes apresentam falta de ativação de macrófagos, promovendo a sobrevivência intracelular do

organismo e levando aos achados histopatológicos de macrófagos vazios ou espumosos, sugestivos de EI associada à febre Q⁶⁷. Anticorpos específicos são produzidos, resultando na formação de complexos imunes. As valvas afetadas apresentam infecção subendotelial com vegetações nodulares lisas, que demonstram microscopicamente uma mistura de depósitos de fibrina, necrose e fibrose sem granulomas⁶⁸.

8. PATOLOGIA ESPECÍFICA DE ÓRGÃO

Por se tratar de uma doença sistêmica, a EI gera alterações patológicas características em múltiplos órgãos-alvo. Porções da matriz fibrina-plaquetária da vegetação podem se desalojar da válvula cardíaca infectada e viajar com o sangue arterial até se alojarem em um leito vascular a jusante do coração. Esses êmbolos sépticos podem envolver quase todos os sistemas orgânicos e se manifestar clinicamente de diversas maneiras⁶⁹.

Primeiramente, se o êmbolo for grande o suficiente para privar o tecido adjacente de oxigênio onde se aloja, pode ocorrer infarto dos tecidos dependentes. Este é o processo patogenético de acidentes vasculares cerebrais embólicos, infartos do miocárdio e infartos de rim, baço, mesentério e pele. Em segundo lugar, as bactérias incorporadas no êmbolo podem invadir os tecidos locais e criar um abscesso visceral. Por último, as manifestações extracardíacas também podem surgir da deposição de complexos imunes ou da disseminação direta de outros tecidos como resultado de bacteremia⁶⁹.

8.1 MANIFESTAÇÕES CARDÍACAS

No coração, a vegetação clássica geralmente está na linha de fechamento de um folheto valvular na superfície atrial das valvas atrioventriculares (valvas mitral e tricúspide) ou na superfície ventricular das valvas semilunares (valvas aórtica e pulmonar). As vegetações variam em tamanho e podem atingir vários centímetros de diâmetro. A infecção pode levar à perfuração de um folheto valvular ou à ruptura das cordas tendíneas, do septo interventricular ou do músculo papilar. Podem ocorrer abscessos no anel valvar com formação de fístula no miocárdio ou saco pericárdico, especialmente com *S. aureus*. O infarto do miocárdio pode ocorrer como complicação embólica da EI, particularmente em pacientes com EI valvar aórtica⁷⁰.

8.2 MANIFESTAÇÕES RENAIS

Em pacientes com EI, o rim pode desenvolver infarto devido a êmbolos, abscesso devido à disseminação direta por um êmbolo ou glomerulonefrite por complexo imune. As biópsias renais realizadas durante

a EI ativa são uniformemente anormais, mesmo na ausência de doença renal evidente⁷¹.

8.3 MANIFESTAÇÕES NEUROVASCULARES

Aneurismas micóticos são dilatações localizadas das artérias, causadas por infecção da parede arterial e podem ser uma característica da EI aguda ou detectadas meses a anos após tratamento bem-sucedido. Esses aneurismas podem surgir por meio de vários mecanismos: invasão bacteriana direta da parede arterial com subsequente formação de abscesso; oclusão embólica dos vasa vasorum (que são pequenos vasos que irrigam as paredes de vasos maiores); ou deposição de imunocomplexos com consequente lesão da parede arterial⁷².

Os aneurismas micóticos tendem a surgir em pontos de bifurcação, mais comumente nos vasos cerebrais, embora quase qualquer leito vascular possa ser afetado. Os aneurismas cerebrais podem ser sintomáticos, principalmente se surgirem complicações hemorrágicas, mas também podem ser descobertos em pacientes sem sintomas neurológicos. Em uma série prospectiva, 10 de 130 pacientes consecutivos com EI submetidos a triagem por angiografia por ressonância magnética apresentavam aneurismas cerebrais clinicamente silenciosos. Cerca de 80% dos pacientes apresentaram microsangramentos assintomáticos em pequenos vasos cerebrais periféricos⁷³. Não se sabe, no entanto, se essas micro-hemorragias predizem o risco futuro de hemorragia intracerebral sintomática⁷⁴.

As manifestações neurológicas da EI surgem com mais frequência de êmbolos cerebrais, que são clinicamente aparentes em quase 20 a 30% dos pacientes acometidos. Caso a ressonância magnética de pacientes assintomáticos com EI for realizada rotineiramente, a maioria apresentará evidências de complicações cerebrovasculares^{73,75}. A incidência de acidente vascular cerebral na EI é de 4,82 casos por 1.000 pacientes/dia na primeira semana e cai rapidamente após o início dos antibióticos⁷⁶.

8.4 MANIFESTAÇÕES ESPLÊNICAS

Os infartos esplênicos são frequentemente observados durante a autópsia de pacientes que morreram em decorrência de EI, mas também podem ser clinicamente ocultos. Os abscessos esplênicos tendem a ser aparentes, com dor, febre e leucitose. A esplenomegalia é encontrada em cerca de 10% dos pacientes com EI de países desenvolvidos, sendo mais comum nos casos crônicos do que nos agudos, possivelmente como consequência de resposta imunológica prolongada⁷⁷.

8.5 MANIFESTAÇÕES PULMONARES

A formação de pequenos êmbolos que se alojam e ocluem pequenos vasos pode levar à formação de êmbolos pulmonares sépticos, com ou sem infarto. Esse fenômeno é uma complicação comum da EI da válvula tricúspide ou de outras fontes de microêmbolos, como cateteres venosos centrais, que estão localizados nos pulmões. Pneumonia, derrame pleural ou empiema frequentemente acompanham êmbolos pulmonares sépticos, que aparecem mais comumente como densidades periféricas em forma de cunha nas radiografias de tórax⁷⁸.

8.6 MANIFESTAÇÕES CUTÂNEAS

Os achados cutâneos na EI incluem petéquias, infartos cutâneos, nódulos de Osler e lesões de Janeway. No nível microscópico, os nódulos de Osler consistem em proliferação arteriolar da íntima com extensão para vênulas e capilares e podem ser acompanhados por trombose e necrose. Um infiltrado perivascular difuso composto por neutrófilos e monócitos circunda os vasos dérmicos. Complexos imunológicos podem ser encontrados dentro das lesões. As lesões de Janeway, por sua vez, são causadas por êmbolos sépticos e são caracterizadas pela presença de bactérias, neutrófilos, necrose e hemorragia subcutânea⁷⁹.

8.7 MANIFESTAÇÕES OCULARES

Pacientes com EI podem apresentar manchas de Roth nos olhos. Estes fenômenos imunológicos aparecem no exame fundoscópico como hemorragias retinianas com um centro pálido. Microscopicamente, consistem em tampões de fibrina-plaquetas ou linfócitos rodeados por edema e hemorragia na camada de fibras nervosas da retina⁸⁰. Também pode ocorrer disseminação bacteriana direta no olho, causando endoftalmite – uma inflamação do revestimento das cavidades intraoculares –, envolvendo os humores vítreo e/ou aquoso⁸¹. A endoftalmite é prevalente com *S. aureus*. Em uma coorte prospectiva de pacientes com bacteremia por *S. aureus*, 43% dos pacientes que tiveram EI também tiveram infecção ocular⁸¹.

9. SUSPEITA CLÍNICA

A apresentação clínica da EI é altamente variável e pode se apresentar como uma condição aguda, subaguda ou crônica, refletindo os microrganismos causadores variáveis, condições cardíacas subjacentes e comorbidades pré-existentes. Até 90% dos pacientes apresentam febre, sudorese noturna, fadiga e perda de peso e apetite, com cerca de 25% apresentando evidência de fenômenos embólicos na apresentação⁹. O diagnóstico de EI deve ser cuidadosamente considerado naqueles pacientes

que apresentam fatores de risco predisponentes, sopros cardíacos, fenômenos vasculíticos e embólicos associados à doença⁸².

A terapia antimicrobiana geralmente não deve ser iniciada até que três conjuntos de hemoculturas tenham sido coletados. Isso detectará bacteremia em até 98% dos casos. Por outro lado, a administração prévia de terapia antibiótica é o motivo mais prevalente para endocardite com cultura negativa e resulta em terapia antimicrobiana não direcionada, incerteza diagnóstica e regimes de tratamento frequentemente mais longos e mais tóxicos⁸³. A Tabela 1 descreve as condições cardíacas e as comorbidades relacionadas à endocardite⁹:

Tabela 1. Fatores de risco predisponentes para endocardite

<p>Condições cardíacas</p> <ul style="list-style-type: none">• válvula aórtica bicúspide;• prolapso da válvula mitral;• doença valvular reumática;• doença cardíaca congênita;• endocardite infecciosa prévia;• pacientes com dispositivos cardíacos implantados – marcapassos permanentes / cardioversor-desfibrilador implantável;• próteses de válvulas cardíacas. <p>Comorbidades:</p> <ul style="list-style-type: none">• uso de drogas intravenosas;• doença renal crônica (especialmente pacientes em diálise);• doença hepática crônica;• malignidade;• idade avançada;• uso de corticosteroide;• diabetes mal controlada;• linha permanente para acesso venoso;• estado imunocomprometido (incluindo infecção por HIV).
--

10. DIAGNÓSTICO

Os critérios de Duke modificados – conforme mostra a Tabela 2 – podem ser usados para ajudar a diagnosticar EI⁸⁴, apresentando uma sensibilidade global de 80%, significativamente menor em casos de endocardite de válvula protética ou infecções de dispositivos eletrônicos implantáveis⁸⁵⁻⁸⁷. Nesse caso, suspeita clínica, correlação microbiológica e imagens adicionais podem ser necessárias com tomografia computadorizada de corpo inteiro, ressonância magnética cerebral ou cada vez mais tomografia por emissão de pósitrons com fluoro-2-desoxiglicose marcada com 18 F (18 F- FDG-PET) / CT são indicadas⁸⁸.

Tabela 2. Critérios de Duke modificados para endocardite.

Critérios principais:

- Hemoculturas:
 - microrganismos típicos consistentes com EI de duas hemoculturas separadas:
 - estreptococos do grupo viridans, grupo *Streptococcus bovis*, grupo HACEK, *Staphylococcus aureus*; ou
 - enterococos adquiridos na comunidade sem foco primário; ou
 - microrganismos consistentes com EI provenientes de hemoculturas persistentemente positivas:
 - ≥ 2 hemoculturas positivas colhidas com intervalo de >12 horas; ou
 - todas as três ou a maioria de ≥ 4 hemoculturas separadas (primeira e última amostras com intervalo ≥ 1 hora); ou
 - única hemocultura positiva para *Coxiella burnetii* ou título de anticorpos IgG de fase $>1:800$.
- Imagem:
 - ecocardiograma positivo para EI:
 - vegetação;
 - abscesso, pseudoaneurisma ou fístula intracardiaca;
 - perfuração valvular ou aneurisma;
 - nova deiscência parcial de prótese valvar.
 - atividade anormal ao redor do local de uma válvula protética detectada por PET/CT presumindo >3 meses após a cirurgia ou SPECT/CT de leucócitos radiomarcados;
 - lesões paravalvares definidas pela TC cardíaca.

Critérios menores:

- condição cardíaca predisponente ou uso de drogas intravenosas;
- febre $>38^{\circ}\text{C}$;
- fenômenos vasculares (incluindo aqueles detectados apenas por exames de imagem): êmbolos arteriais, infarto esplênico, aneurismas micóticos, hemorragia intracraniana e lesões de Janeway;
- fenômenos imunológicos: glomerulonefrite, nódulos de Osler, manchas de Roth e fator reumatoide;
- evidência microbiológica: hemoculturas positivas que não atendem aos critérios principais acima ou evidência sorológica de infecção por organismo consistente com EI.

10.1 DIAGNÓSTICO MICROBIOLÓGICO

As hemoculturas positivas são importantes para estabelecer um diagnóstico de EI e fornecem organismos para identificação e testes de suscetibilidade. A técnica correta de amostras é obter três amostras de sangue (10 mL cada em frascos aeróbicos e anaeróbicos) com pelo menos 1 hora de distância de locais de acesso separados, usando técnica asséptica sem toque. As hemoculturas positivas isoladas são inconclusivas para EI, porém, a bacteremia persistente em múltiplos frascos de cultura de um organismo típico é altamente sugestiva^{83,84}.

Se as hemoculturas não demonstrarem crescimento e a suspeita clínica de EI permanecer elevada, especialmente se não houve exposição prévia a antibióticos, o prolongamento da incubação do frasco de hemocultura e os testes sorológicos devem ser realizados após consulta com um especialista em infecções. As causas de endocardite com cultura negativa, como *Bartonella* spp, *Coxiella burnetii*, *Tropheryma whipplei* e alguns fungos (especialmente *Aspergillus* spp), precisam ser consideradas^{83,84}.

Se os pacientes forem submetidos a cirurgia valvar para endocardite, a análise da reação em cadeia da polimerase do tecido valvar identificará o organismo infectante na maioria dos casos. A reação em cadeia da polimerase de amplo espectro de sangue total não é recomendada devido à sensibilidade muito baixa. No caso de todos os testes microbiológicos serem negativos, a endocardite trombótica não bacteriana (marântica) – relacionada com malignidade, estados de hipercoagulabilidade, lúpus eritematoso sistêmico (endocardite de Liebman-Sacks) e trauma – deve ser excluída por meio de investigação e testes apropriados^{83,84}.

10.2 IMAGEM

10.2.1 Ecocardiografia

Tradicionalmente, a ecocardiografia transtorácica (ETT) representa a modalidade de imagem de primeira linha na suspeita de EI, permitindo visualizar insuficiências valvares suspeitas, vegetações e complicações potenciais, como formação de abscesso. Porém, a utilidade diagnóstica do ETT é melhor estabelecida na EI da válvula nativa. O diagnóstico adicional pode ser obtido com a ecocardiografia transesofágica (ETE) e ecocardiografia 3D (3DE). Uma sensibilidade de 22 a 43% foi relatada para ETT quando comparada com 90 a 96% no ETE para detecção de eletrodos de estimulação infectados⁸⁹. Embora os altos custos limitem seu uso até o momento, diretrizes internacionais já mencionam a potencial utilidade da ecocardiografia intracardíaca (ECI)⁸⁴. Narducci et al⁹⁰ observaram melhora na acurácia diagnóstica com uso de ECI em pacientes com endocardite relacionada ao dispositivo submetidos à extração transvenosa de eletrodos, principalmente em lesões próximas à valva tricúspide. Além disso, a ECI pode

ajudar a detectar massas fibrosas residuais como um possível risco de infecção.

A detecção de EI em pacientes com válvulas protéticas permanece um desafio, devido a artefatos de stents e suportes metálicos. Nova regurgitação ou obstrução valvar, assim como vazamentos paravalvares, são indicativos da doença⁸⁴. Em estudo que avaliou 17 pacientes com endocardite de prótese valvar após implante transcater de valva aórtica (TAVR), Miranda et al⁹¹ verificaram que a ETE realizou o diagnóstico em 47% e a ETT em 18% dos avaliados.

10.2.2 Tomografia computadorizada multislice (TCMS)

A tomografia computadorizada multislice (TCMS) controlada por ECG demonstrou um desempenho diagnóstico comparável ao ETE no diagnóstico de endocardite de prótese valvar aórtica, podendo ser aplicada como técnica complementar e utilizado quando a anatomia não pode ser claramente delineada pela ecocardiografia⁹². Seus achados na EI incluem vegetações, perfuração valvar, aneurismas valvares, espessamento valvar, abscesso perivalvar, pseudoaneurismas e fístulas. O mesmo se aplica à endocardite de válvula protética. Nesse caso, a TCMS pode avaliar dinamicamente o movimento dos folhetos e vegetações, além da deiscência de uma válvula protética e o envolvimento perivalvar, muitas vezes obscurecido pela sombra acústica na ecocardiografia⁹³.

Koneru et al⁹² consideram que a TCMS pode ser melhor na avaliação de válvulas mecânicas, enquanto a ETE tem melhor desempenho em válvulas bioprotéticas. Porém, algumas válvulas protéticas podem produzir artefatos de endurecimento do feixe e, portanto, a avaliação por TCMS pode ser impossibilitada⁹³. A TCMS também pode ser usada para avaliar a anatomia cardíaca, como, por exemplo, artérias coronárias, e complicações em pacientes submetidos a cirurgia, incluindo lesões cerebrais, lesões intratorácicas e intra-abdominais, como infartos, hemorragias e abscessos⁹⁴. Suas limitações correspondem ao uso de radiação ionizante, à dependência da frequência cardíaca dos exames de imagem e a nefrotoxicidade dos agentes de contraste iodados⁹³.

10.2.3 Imagem por ressonância magnética (RM)

A ressonância magnética cardíaca pode ser diagnóstica de EI ao mostrar envolvimento valvar (por exemplo, vegetação) e perivalvar⁹⁶. Porém, existem poucos estudos avaliando seu uso em EI associada a dispositivos e os implantes podem causar artefatos que impossibilitam o diagnóstico. O papel central da RM na EI é a imagem do sistema nervoso central, pois apresenta maior sensibilidade do que a TCMS⁹⁷. A RM cerebral sistemática, por sua vez, acrescenta um critério menor de Duke e, portanto, impacta a abordagem diagnóstica da EI em até 28% dos pacientes com lesões

cerebrais com EI indefinida, mesmo sem sintomas neurológicos. Os achados na RM cerebral incluem lesões isquêmicas, hemorragias, abscessos e aneurismas micóticos⁹⁸.

Em pacientes com manifestações neurológicas, a RM pode especificar o número e o tipo de lesões cerebrais, podendo influenciar o momento da cirurgia cardíaca⁹⁹. Embora a RM abdominal seja possível e possa reproduzir lesões isquêmicas e hemorrágicas intra-abdominais, assim como abscessos, um estudo não mostrou nenhuma mudança no manejo clínico em pacientes com EI. As limitações incluem a necessidade de dispositivos cardíacos condicionais para ressonância magnética, artefatos e duração do exame em pacientes gravemente enfermos¹⁰⁰.

10.2.4 PET-CT e SPECT

A tomografia computadorizada por emissão de pósitrons 18 F-fluorodesoxiglicose (PET-CT) e a tomografia computadorizada por emissão de fóton único de leucócitos radiomarcados com 99 tecnécio (SPECT) são utilizadas há algum tempo para o diagnóstico de EI e suas manifestações extracardíacas¹⁰¹. Devido à baixa sensibilidade, não podem ser recomendados em suspeita de EI de valva nativa¹⁰². Em relação à PET-CT em próteses valvares, Gomes et al¹⁰² analisaram 13 estudos, relatando uma sensibilidade geral de 73 a 100% e especificidade de 71 a 100%. A combinação dos critérios de Duke modificados com PET-CT aumentou ainda mais a sensibilidade.

A European Society of Cardiology (ESC) afirmou que a aplicação do PET-CT pode resultar em testes falso-positivos no pós-operatório imediato devido à inflamação⁸⁴. Esta recomendação, no entanto, foi contestada, sugerindo que o foco seja colocado na aparência da captação de 18 F-FDG e não na captação em geral, uma vez que existem diferenças na aparência visual da captação de FDG – por exemplo, leve, simétrica e/ou a captação homogênea ao redor de uma válvula protética pode ser normal, enquanto a captação intensa, focal e/ou não homogênea deve ser considerada patológica¹⁰³. Além disso, a PET-CT pode ser usada com segurança em pacientes com suspeita de endocardite por dispositivos eletrônicos cardíacos implantáveis (DECI) – sensibilidade 80 a 89% e especificidade 86 a 100% – e infecções relacionadas a dispositivos de assistência ventricular – sensibilidade 100% e especificidade 80%¹⁰².

Porém, é necessário ficar atento a possíveis fatores de confusão, que levam a resultados falso-positivos ou falso-negativos. Por exemplo, uma resolução espacial comparativamente limitada, particularmente para lesões cerebrais sépticas, ou a supressão da atividade leucocitária em pacientes tratados com antibióticos pode levar a resultados falsamente negativos, enquanto o jejum insuficiente de carboidratos e a captação mínima de F-FDG, como uma variante normal ao redor das válvulas protéticas ou inflamação (estéril), após a cirurgia pode causar resultados falsamente positivos¹⁰⁴. A

preparação cuidadosa do pré-teste, incluindo dieta e duração do jejum, e o momento adequado de aquisição das imagens devem ser considerados nas modalidades de imagem nuclear¹⁰⁵. Embora não existam dados de grandes estudos randomizados sobre o momento ideal para imagem nuclear após implante de prótese valvar, atualmente é recomendado um período de 3 meses após cirurgia cardíaca para a realização de PET-CT após cirurgia valvar¹⁰⁶.

11. IE EM DISPOSITIVOS CARDÍACOS IMPLANTADOS

11.1 DISPOSITIVOS ELETRÔNICOS CARDÍACOS IMPLANTÁVEIS (DECI)

Assim como os números de implantes de marcapassos e desfibriladores cardíacos implantáveis (DCI), a mortalidade após infecção por DECI é significativa, sendo as infecções sistêmicas maiores do que as complicações locais¹⁰⁷. No estudo FOLLOWPACE – realizado com 1.517 pacientes e com seguimento de mais de 1 ano – complicações globais foram relatadas em 12,4% dois meses após o implante, e 0,2% dos pacientes apresentaram sinais de infecção por chumbo ou endocardite¹⁰⁸. As reoperações constituem um alto risco de infecções. Em estudo de coorte com 46.299 pacientes e período de observação de 25 anos, Johansen et al¹⁰⁹ relatam uma taxa de infecção de 1,82 por 1.000 marcapassos/ano após a primeira implantação e 5,32 por 1.000 marcapassos/anos após a troca do dispositivo.

O pequeno tamanho do dispositivo e a rápida endotelização, no entanto, podem contribuir para baixas taxas de infecção¹¹⁰. El-Chami et al¹¹¹ examinaram 105 pacientes submetidos a implante de marcapasso sem eletrodo após infecção prévia por DCEI e observaram infecções que necessitassem de explante do dispositivo. Outra inovação na terapia com dispositivos de ritmo é o DCI subcutâneo. Em uma análise conjunta dos estudos IDE e EFFORTLESS foi avaliada a taxa de eventos adversos após a implantação do dispositivo em 882 pacientes. Infecções que necessitaram de remoção ou revisão do dispositivo foram relatadas em 14 pacientes, mas não foram observadas endocardite ou bacteremia¹¹².

11.2 SUBSTITUIÇÃO TRANSCATETER DA VÁLVULA AÓRTICA (TAVI)

Em 2002, foi realizado o primeiro uso de TAVI em humanos, sendo, posteriormente, comparado à substituição cirúrgica da valva aórtica (SAVR) em relação à incidência de EI de até 5 anos após a troca valvar. Nesse caso, o risco cumulativo de EI em 5 anos foi de cerca de 6% em ambos os grupos. O tempo mediano desde o procedimento até a EI foi menor no TAVI (352 dias) do que no SAVR (625 dias), mas em uma análise de regressão, o TAVI não foi associado a um risco maior de EI do que o SAVR¹¹³.

Regueiro et al¹¹⁴, por sua vez, analisaram 20.006 pacientes com TAVI em 47 centros nas Américas do Norte e do Sul e na Europa durante uma década, com 250 pacientes acometidos por EI pós-TAVI. As características associadas ao maior risco de EI pós TAVR foram idade mais jovem, sexo masculino, diabetes mellitus, regurgitação aórtica moderada a grave e IC. A mortalidade intra-hospitalar foi elevada (36%) e quase 53% de todos os pacientes enfrentaram EI relacionada à saúde. Além disso, descobriu-se que os enterococos são os patógenos causadores mais comuns e a EI relacionada ao DECI pós-TAVI também foi um importante foco infeccioso. Esses achados são importantes, pois a profilaxia antibiótica pré-intervencionista para TAVI geralmente inclui antibióticos betalactâmicos, que muitas vezes são ineficazes contra enterococos. Pacientes com TAVI também precisam de implante de marcapasso permanente com mais frequência em comparação aos pacientes com SAVR.

O TAVI foi avaliado com sucesso em dois ECRs que relataram resultados em pacientes de baixo risco, com probabilidade de se tornar o padrão-ouro para estenose valvar aórtica grave sintomática^{115,116}. Por um lado, isso mudará o tratamento da EI em pacientes com TAVI, uma vez que o tratamento cirúrgico constituirá uma opção viável em mais pacientes. No estudo de Regueiro et al¹¹⁴, apenas 15% foram submetidos à cirurgia, com até 80% evidenciando uma indicação correspondente.

11.3 MitraClip

A regurgitação mitral moderada a grave representa uma das patologias valvulares mais comuns somente na Europa¹¹⁷. A tecnologia MitraClip foi aplicada em mais de 60 mil casos em todo o mundo e suas indicações estão se expandindo¹¹⁸. O primeiro grande estudo sobre o procedimento em humanos foi o ensaio EVEREST¹¹⁹ em 2005, com um total de 27 pacientes. Não foram descritos casos de septicemia no seguimento, enquanto no estudo EVEREST II¹²⁰ não foram relatadas infecções significativas ou septicemia em 184 pacientes no grupo de reparo mitral percutâneo

No estudo MITRA-FR¹²¹, 152 pacientes foram incluídos no grupo do dispositivo. Houve taxas comparáveis de infecções graves não especificadas em comparação ao grupo de tratamento médico ideal. Em revisão sistemática, Asmarats et al¹²² encontraram 12 casos publicados de EI após correção transcaterter da valva mitral borda a borda. A EI foi observada em 0% a 1,3% após o MitraClip. Também foi relatada uma taxa de mortalidade de 42% em pacientes com EI após o procedimento sendo, em 60% dos casos, a *S. aureus* foi considerada a bactéria responsável. Cerca de dois terços dos pacientes receberam tratamento cirúrgico. Os autores concluíram que é necessária antibioticoterapia precoce e agressiva, com um procedimento asséptico rigoroso.

11.4 Outros dispositivos cardíacos

Os dados sobre EI em outros dispositivos, incluindo dispositivos de oclusão septal ou dispositivo de oclusão do apêndice atrial esquerdo (AAE), são limitados às séries de casos^{123,124}. No estudo PRAGUE-17¹²⁵, que comparou 201 pacientes que receberam um dispositivo de oclusão do AAE com 201 pacientes que receberam anticoagulação oral, não foi relatada endocardite relacionada ao dispositivo.

12. TRATAMENTO ANTIBIÓTICO

Devido à alta mortalidade, a terapia antimicrobiana deve ser iniciada assim que o diagnóstico de EI for provável. Em pacientes não críticos, a terapia antibiótica intravenosa é geralmente prescrita por 6 até 8 semanas. Internações hospitalares prolongadas reduzem a qualidade de vida e prolongam o tempo de reintegração na vida cotidiana. Esta estratégia também gera maior risco de complicações. A biodisponibilidade de substâncias administradas por via oral é frequentemente subestimada de forma significativa. A terapia antimicrobiana parenteral ambulatorial (OPAT) já está bem estabelecida em relação às infecções de pele, tecidos moles, ossos e articulações¹²⁵.

Até o momento, poucos autores estudaram o uso de regimes de terapia oral parcial no tratamento da EI¹²⁶. Normalmente, estes conceitos prescrevem um regime de tratamento oral para atendimento ambulatorial em pacientes clinicamente estáveis, após uma fase de estabilização intravenosa. Dados do estudo POET¹²⁷ em larga escala apresentaram resultados promissores após antibiose oral parcial em pacientes não críticos com EI. Embora ensaios prospectivos e meta-análises não estejam disponíveis até o momento, diferentes substâncias são promissoras, e mesmo tentativas de autoadministração podem ser uma estratégia alternativa de tratamento em pacientes selecionados¹²⁷.

Substâncias antimicrobianas promissoras incluem a daptomicina, devido a sua intensa atividade bactericida sobre bactérias gram-positivas, especialmente *S. aureus* e MRSA, mas também estreptococos beta-hemolíticos¹²⁹. A dalbavancina, por sua vez, evoluiu como um agente antimicrobiano útil com ampla ação contra os mesmos germes. Em relação à EI associada ao dispositivo, Tobudic et al¹³⁰ identificaram sucesso clínico em 25 de 27 pacientes com EI usando dalbavancina, em regime sequencial, com válvula nativa, válvula protética ou endocardite relacionada a dispositivo cardíaco. A falha do tratamento ocorreu em dois pacientes devido a uma complicação pós-operatória ou controle incompleto da fonte cirúrgica, o que possivelmente induziu resistência após terapia prolongada com dalbavancina.

A ceftriaxona é uma das opções padrão de escolha no tratamento da EI estreptocócica, de acordo com as diretrizes da ESC⁸⁴. Estratégias

ambulatoriais têm sido descritas há muito tempo para esse medicamento antimicrobiano em pacientes estáveis, incluindo resposta clínica distinta à terapia inicial, condições hemodinâmicas estáveis, ausência de disseminação bacteriana ou complicações cardíacas e adesão do paciente¹³¹. Substâncias alternativas incluem a teicoplanina em pacientes com alergia aos betalactâmicos e a vancomicina para o tratamento da EI causada por estreptococos⁸⁴.

13. PROCEDIMENTO CIRÚRGICO

De acordo com as diretrizes da ESC, as recomendações de classe I para cirurgia cardíaca precoce ou urgente são em EI que causa insuficiência cardíaca (aguda); infecção localmente não controlada; EI causada por fungos ou germes multirresistentes (MDR); e vegetações persistentes >10 mm nas válvulas cardíacas do lado esquerdo após um evento embólico, apesar de existir terapia antimicrobiana adequada. As recomendações IIa são para bacteremia persistente, apesar da terapia adequada em pacientes com êmbolos sépticos adequadamente controlados; IE em válvulas protéticas com estafilococos ou bactérias gram-negativas não HACEK como microrganismos causadores; e pacientes com vegetações muito grandes (>30 mm) ou com defeitos valvulares graves e baixo risco operatório⁸⁴.

Em pacientes com vegetações valvares mitrais ou aórticas isoladas >15 mm sem outras indicações para cirurgia cardíaca, uma abordagem operatória pode ser considerada, enquanto em pacientes com êmbolos intracranianos ou aneurismas infecciosos rotos, recomenda-se cirurgia cardíaca e/ou neurocirurgia urgente na ausência de hemorragia intracraniana, comorbidades graves, coma ou complicações neurológicas graves após acidente vascular cerebral⁸⁴.

REFERÊNCIAS

1. Contrepois A. Towards a history of infective endocarditis. *Med Hist.* 1996;40:25-54.
2. Osler W. The Gulstonian Lectures, on malignant endocarditis. *Br Med J.* 1885;1:577-579.
3. Habib G. Infective endocarditis after transcatheter aortic valve replacement: the worst that can happen. *J Am Heart Assoc.* 2018;7:e010287.
4. Diab M, Franz M, Hagel S, Guenther A, Struve A, Musleh R, Penzel A, Sponholz C, Lehmann T, Kuehn H, et al. Impact of an in-hospital endocarditis team and a state-wide endocarditis network on perioperative outcomes. *J Clin Med.* 2021;10:4734.

5. Kaura A, Byrne J, Fife A, Deshpande R, Baghai M, Gunning M, Whitaker D, Monaghan M, MacCarthy PA, Wendler O, et al. Inception of the 'endocarditis team' is associated with improved survival in patients with infective endocarditis who are managed medically: Findings from a before-and-after study. *Open Heart*. 2017;4:e000699.
6. Carrasco-Chinchilla F, Sanchez-Espin G, Ruiz-Morales J, Rodriguez-Bailon I, Melero-Tejedor JM, Ivanova-Georgieva R, Garcia-Lopez V, Munoz-Garcia A, Gomez-Doblas JJ, de Teresa-Galvan E. Influence of a multidisciplinary alert strategy on mortality due to left-sided infective endocarditis. *Rev Esp Cardiol*. 2014;67:380-386.
7. Adams JW, Savinkina A, Hudspeth JC, Gai MJ, Jawa R, Marks LR, Linas BP, Hill A, Flood J, Kimmel S, et al. Simulated Cost-effectiveness and long-term clinical outcomes of addiction care and antibiotic therapy strategies for patients with injection drug use-associated infective endocarditis. *JAMA Netw Open*. 2022;5:e220541.
8. Bin Abdulhak AA, et al. Global and regional burden of infective endocarditis, 1990–2010: a systematic review of the literature. *Glob Heart*. 2014;9:131–143.
9. Murdoch DR, et al. Clinical presentation, etiology, and outcome of infective endocarditis in the 21st century: the International Collaboration on Endocarditis-Prospective Cohort study. *Arch Intern Med*. 2009;169:463–473.
10. Thayer W. Studies on bacterial (infective) endocarditis. *Johns Hopkins Hosp Rep*. 1926;22:1–8.
11. Fowler VG Jr, et al. Staphylococcus aureus endocarditis: a consequence of medical progress. *JAMA*. 2005;293:3012–3021.
12. Watt G, et al. Prospective comparison of infective endocarditis in Khon Kaen, Thailand and Rennes, France. *Am J Trop Med Hyg*. 2015;92:871–874.
13. Greenspon AJ, et al. 16 year trends in the infection burden for pacemakers and implantable cardioverter-defibrillators in the United States 1993 to 2008. *J Am Coll Cardiol*. 2011;58:1001–1006.
14. Thiene G, Basso C. Pathology and pathogenesis of infective endocarditis in native heart valves. *Cardiovasc Pathol*. 2006;15:256–263.
15. Clemens JD, et al. A controlled evaluation of the risk of bacterial endocarditis in persons with mitral-valve prolapse. *N Engl J Med*. 1982;307:776–781.

16. Kaye D. Changing pattern of infective endocarditis. *Am J Med.* 1985;78:157–162.
17. Movahed MR, Saito Y, Ahmadi Kashani M, Ebrahimi R. Mitral annulus calcification is associated with valvular and cardiac structural abnormalities. *Cardiovasc Ultrasound.* 2007;5:14.
18. Benito N, et al. Health care-associated native valve endocarditis: importance of non-nosocomial acquisition. *Ann Intern Med.* 2009;150:586–594.
19. Federspiel JJ, Stearns SC, Peppercorn AF, Chu VH, Fowler VG Jr. Increasing US rates of endocarditis with *Staphylococcus aureus*: 1999–2008. *Arch Intern Med.* 2012;172:363–365.
20. Duval X, et al. Temporal trends in infective endocarditis in the context of prophylaxis guideline modifications: three successive population-based surveys. *J Am Coll Cardiol.* 2012;59:1968–1976.
21. Pericas JM, et al. Enterococcal endocarditis revisited. *Future Microbiol.* 2015;10:1215–1240.
22. Morpeth S, et al. Non-HACEK Gram-negative bacillus endocarditis. *Ann Intern Med.* 2007;147:829–835.
23. Baddley JW, et al. *Candida* infective endocarditis. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2008;27:519–529.
24. Fournier PE, et al. Comprehensive diagnostic strategy for blood culture-negative endocarditis: a prospective study of 819 new cases. *Clin Infect Dis.* 2010;51:131–140.
25. Durack DT, Beeson PB, Petersdorf RG. Experimental bacterial endocarditis. 3. Production and progress of the disease in rabbits. *Br J Exp Pathol.* 1973;54:142–151.
26. Gross L, Friedberg CK. Nonbacterial thrombotic endocarditis: classification and general description. *Arch Intern Med.* 1936;58:620–640.
27. McGowan DA, Gillett R. Scanning electron microscopic observations of the surface of the initial lesion in experimental streptococcal endocarditis in the rabbit. *Br J Exp Pathol.* 1980;61:164–171.
28. Veloso TR, et al. Use of a human-like low-grade bacteremia model of experimental endocarditis to study the role of *Staphylococcus aureus*

adhesins and platelet aggregation in early endocarditis. *Infect Immun.* 2013;81:697–703.

29. Forner L, Larsen T, Kilian M, Holmstrup P. Incidence of bacteremia after chewing, tooth brushing and scaling in individuals with periodontal inflammation. *J Clin Periodontol.* 2006;33:401–407.

30. Lockhart PB. The risk for endocarditis in dental practice. *Periodontol 2000.* 2000;23:127–135.

31. Durack DT, Beeson PB. Protective role of complement in experimental *Escherichia coli* endocarditis. *Infect Immun.* 1977;16:213–217.

32. Gould K, Ramirez Ronda CH, Holmes RK, Sanford JP. Adherence of bacteria to heart valves in vitro. *J Clin Invest.* 1975;56:1364–1370.

33. Nienaber JJ, et al. Methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus* endocarditis isolates are associated with clonal complex 30 genotype and a distinct repertoire of enterotoxins and adhesins. *J Infect Dis.* 2011;204:704–713.

34. Simmon KE, et al. Phylogenetic analysis of viridans group streptococci causing endocarditis. *J Clin Microbiol.* 2008;46:3087–3090.

35. Moreillon P, Overholser CD, Malinverni R, Bille J, Glauser MP. Predictors of endocarditis in isolates from cultures of blood following dental extractions in rats with periodontal disease. *J Infect Dis.* 1988;157:990–995.

36. Scheld WM, Calderone RA, Alliegro GM, Sande MA. Yeast adherence in the pathogenesis of *Candida* endocarditis. *Proc Soc Exp Biol Med.* 1981;168:208–213.

37. Lowrance JH, Baddour LM, Simpson WA. The role of fibronectin binding in the rat model of experimental endocarditis caused by *Streptococcus sanguis*. *J Clin Invest.* 1990;86:7–13.

38. Moreillon P, et al. Role of *Staphylococcus aureus* coagulase and clumping factor in pathogenesis of experimental endocarditis. *Infect Immun.* 1995;63:4738–4743.

39. Que YA, et al. Fibrinogen and fibronectin binding cooperate for valve infection and invasion in *Staphylococcus aureus* experimental endocarditis. *J Exp Med.* 2005;201:1627–1635.

40. Bayer AS, et al. Hyperproduction of alpha-toxin by *Staphylococcus aureus* results in paradoxically reduced virulence in experimental endocarditis: a host defense role for platelet microbicidal proteins. *Infect Immun.* 1997;65:4652–4660.
41. Pelletier LL Jr, Coyle M, Petersdorf RD. Dextran production as a possible virulence factor in streptococcal endocarditis. *Proc Soc Exp Biol Med.* 1978;158:415–420.
42. Burnette Curley D, et al. FimA, a major virulence factor associated with *Streptococcus parasanguis* endocarditis. *Infect Immun.* 1995;63:4669–4674.
43. Takahashi Y, et al. Contribution of sialic acid-binding adhesin to pathogenesis of experimental endocarditis caused by *Streptococcus gordonii* DL1. *Infect Immun.* 2006;74:740–743.
44. Xiong YQ, Bensing BA, Bayer AS, Chambers HF, Sullam PM. Role of the serine-rich surface glycoprotein GspB of *Streptococcus gordonii* in the pathogenesis of infective endocarditis. *Microb Pathog.* 2008;45:297–301.
45. Clawson CC, Rao GH, White JG. Platelet interaction with bacteria. IV. Stimulation of the release reaction. *Am J Pathol.* 1975;81:411–420.
46. Herzberg MC, et al. The platelet interactivity phenotype of *Streptococcus sanguis* influences the course of experimental endocarditis. *Infect Immun.* 1992;60:4809–4818.
47. Hartleib J, et al. Protein A is the von Willebrand factor binding protein on *Staphylococcus aureus*. *Blood.* 2000;96:2149–2156.
48. Youssefian T, Drouin A, Masse JM, Guichard J, Cramer EM. Host defense role of platelets: engulfment of HIV and *Staphylococcus aureus* occurs in a specific subcellular compartment and is enhanced by platelet activation. *Blood.* 2002;99:4021–4029.
49. Yeaman MR, Norman DC, Bayer AS. *Staphylococcus aureus* susceptibility to thrombin-induced platelet microbicidal protein is independent of platelet adherence and aggregation in vitro. *Infect Immun.* 1992;60:2368–2374.
50. Durack DT, Beeson PB. Experimental bacterial endocarditis. II. Survival of a bacteria in endocardial vegetations. *Br J Exp Pathol.* 1972;53:50–53.
51. Yao L, Berman JW, Factor SM, Lowy FD. Correlation of histopathologic and bacteriologic changes with cytokine expression in an experimental murine

model of bacteremic *Staphylococcus aureus* infection. *Infect Immun.* 1997;65:3889–3895.

52. Bancsi MJ, Veltrop MH, Bertina RM, Thompson J. Role of phagocytosis in activation of the coagulation system in *Streptococcus sanguis* endocarditis. *Infect Immun.* 1996;64:5166–5170.

53. Seidl K, et al. Combinatorial phenotypic signatures distinguish persistent from resolving methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* bacteremia isolates. *Antimicrob Agents Chemother.* 2011;55:575–582.

54. Xiong YQ, et al. Phenotypic and genotypic characteristics of persistent methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* bacteremia in vitro and in an experimental endocarditis model. *J Infect Dis.* 2009;199:201–208.

55. Abdelhady W, et al. Early agr activation correlates with vancomycin treatment failure in multi-clonotype MRSA endovascular infections. *J Antimicrob Chemother.* 2015;70:1443–1452.

56. Qoronfleh MW, Weraarchakul W, Wilkinson BJ. Antibodies to a range of *Staphylococcus aureus* and *Escherichia coli* heat-shock proteins in sera from patients with *S. aureus* endocarditis. *Infect Immun.* 1993;61:1567–1570.

57. Scheld WM, Calderone RA, Brodeur JP, Sande MA. Influence of preformed antibody on the pathogenesis of experimental *Candida albicans* endocarditis. *Infect Immun.* 1983;40:950–955.

58. Greenberg DP, Ward JI, Bayer AS. Influence of *Staphylococcus aureus* antibody on experimental endocarditis in rabbits. *Infect Immun.* 1987;55:3030–3034.

59. Vernachio J, et al. Anti-clumping

factor A immunoglobulin reduces the duration of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* bacteremia in an experimental model of infective endocarditis. *Antimicrob Agents Chemother.* 2003;47:3400–3406.

60. Scully IL, et al. Demonstration of the preclinical correlate of protection for *Staphylococcus aureus* clumping factor A in a murine model of infection. *Vaccine.* 2015;33:5452–5457.

61. Phair JP, Clarke J. Immunology of infective endocarditis. *Prog Cardiovasc Dis.* 1979;22:137–144.

62. Bacon PA, Davidson C, Smith B. Antibodies to *Candida* and autoantibodies in sub-acute bacterial endocarditis. *Q J Med.* 1974;43:537–550.
63. Bayer AS, Theofilopoulos AN, Dixon FJ, Guze LB. Circulating immune complexes in infective endocarditis. *Clin Res.* 1976;24:A451–A451.
64. Alpert JS, Krous HF, Dalen JE, O'Rourke RA, Bloor CM. Pathogenesis of Osler's nodes. *Ann Intern Med.* 1976;85:471–473.
65. Cabane J, et al. Fate of circulating immune complexes in infective endocarditis. *Am J Med.* 1979;66:277–282.
66. Kauffmann RH, Thompson J, Valentijn RM, Daha MR, Van Es LA. The clinical implications and the pathogenetic significance of circulating immune complexes in infective endocarditis. *Am J Med.* 1981;71:17–25.
67. Brouqui P, Dumler JS, Raoult D. Immunohistologic demonstration of *Coxiella burnetii* in the valves of patients with Q fever endocarditis. *Am J Med.* 1994;97:451–458.
68. Brouqui P, Raoult D. Endocarditis due to rare and fastidious bacteria. *Clin Microbiol Rev.* 2001;14:177–207.
69. Morris AJ, et al. Gram stain, culture, and histopathological examination findings for heart valves removed because of infective endocarditis. *Clin Infect Dis.* 2003;36:697–704.
70. Manzano MC, et al. [Acute coronary syndrome in infective endocarditis]. *Rev Esp Cardiol.* 2007;60:24–31. [in Spanish]
71. Morel Maroger L, Sraer JD, Herreman G, Godeau P. Kidney in subacute endocarditis. Pathological and immunofluorescence findings. *Arch Pathol.* 1972;94:205–213.
72. Brown SL, et al. Bacteriologic and surgical determinants of survival in patients with mycotic aneurysms. *J Vasc Surg.* 1984;1:541–547.

73. Duval X, et al. Effect of early cerebral magnetic resonance imaging on clinical decisions in infective endocarditis: a prospective study. *Ann Intern Med.* 2010;152:497–504.
74. Champey J, et al. Value of brain MRI in infective endocarditis: a narrative literature review. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2016;35:159–168.
75. Snygg Martin U, et al. Cerebrovascular complications in patients with left-sided infective endocarditis are common: a prospective study using magnetic resonance imaging and neurochemical brain damage markers. *Clin Infect Dis.* 2008;47:23–30.
76. Dickerman SA, et al. The relationship between the initiation of antimicrobial therapy and the incidence of stroke in infective endocarditis: an analysis from the ICE Prospective Cohort Study (ICE-PCS). *Am Heart J.* 2007;154:1086–1094.
77. Weinstein L, Schlesinger JJ. Pathoanatomic, pathophysiologic and clinical correlations in endocarditis (second of two parts). *N Engl J Med.* 1974;291:1122–1126.
78. Miro JM, del Rio A, Mestres CA. Infective endocarditis and cardiac surgery in intravenous drug abusers and HIV 1 infected patients. *Cardiol Clin.* 2003;21:167–184.
79. Kerr A Jr, Tan JS. Biopsies of the Janeway lesion of infective endocarditis. *J Cutan Pathol.* 1979;6:124–129.
80. Loughrey PB, Armstrong D, Lockhart CJ. Classical eye signs in bacterial endocarditis. *QJM.* 2015;108:909–910.
81. Jung J, et al. Incidence and risk factors of ocular infection caused by *Staphylococcus aureus* bacteremia. *Antimicrob Agents Chemother.* 2016;60:2012–2017.
82. Toyoda N, Chikwe J, Itagaki S et al. Trends in Infective Endocarditis in California and New York State, 1998-2013. *JAMA.* 2017;317:1652–60.

83. Lee A, Mirrett S, Reller LB and Weinstein MP. Detection of bloodstream infections in adults: how many blood cultures are needed? *J Clin Microbiol.* 2007;45:3546–8.
84. Habib G, Lancellotti P, Antunes MJ et al. 2015 ESC Guidelines for the management of infective endocarditis: The Task Force for the Management of Infective Endocarditis of the European Society of Cardiology (ESC). Endorsed by: European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS), the European Association of Nuclear Medicine (EANM). *Eur Heart J.* 2015;36:3075–128.
85. Habib G, Derumeaux G, Avierinos JF et al. Value and limitations of the Duke criteria for the diagnosis of infective endocarditis. *J Am Coll Cardiol.* 1999;33:2023–9.
86. Vieira ML, Grinberg M, Pomerantzeff PM, Andrade JL and Mansur AJ. Repeated echocardiographic examinations of patients with suspected infective endocarditis. *Heart.* 2004;90:1020–4.
87. Hill EE, Herijgers P, Claus P et al. Abscess in infective endocarditis: the value of transesophageal echocardiography and outcome: a 5-year study. *Am Heart J.* 2007;154:923–8.
88. Chen W, Sajadi MM and Dilsizian V. Merits of FDG PET/CT and functional molecular imaging over anatomic imaging with echocardiography and CT angiography for the diagnosis of cardiac device infections. *JACC Cardiovasc Imaging.* 2018;11:1679–91.
89. Sandoe JAT, Barlow G, Chambers JB, et al. Guidelines for the diagnosis, prevention and management of implantable cardiac electronic device infection. Report of a joint Working Party project on behalf of the British Society for Antimicrobial Chemotherapy (BSAC, host organization), British Heart Rhythm Society (BHRS), British Cardiovascular Society (BCS), British Heart Valve Society (BHVS) and British Society for Echocardiography (BSE). *J Antimicrob Chemother.* 2015;70(2):325e359.
90. Narducci ML, Pelargonio G, Russo E, et al. Usefulness of intracardiac echocardiography for the diagnosis of cardiovascular implantable electronic device-related endocarditis. *J Am Coll Cardiol.* 2013;61(13):1398e1405.

91. Miranda WR, Connolly HM, Baddour LM, et al. Infective endocarditis following transcatheter aortic valve replacement: Diagnostic yield of echocardiography and associated echo-Doppler findings. *Int J Cardiol.* 2018;271:392e395.
92. Koneru S, Huang SS, Oldan J, et al. Role of preoperative cardiac CT in the evaluation of infective endocarditis: comparison with transesophageal echocardiography and surgical findings. *Cardiovasc Diagn Ther.* 2018;8(4):439e449.
93. Grob A, Thuny F, Villacampa C, et al. Cardiac multidetector computed tomography in infective endocarditis: a pictorial essay. *Insights Imaging.* 2014;5(5):559e570.
94. Tsai I-C, Lin Y-K, Chang Y, et al. Correctness of multi-detector-row computed tomography for diagnosing mechanical prosthetic heart valve disorders using operative findings as a gold standard. *Eur Radiol.* 2009;19(4):857e867.
95. Habets J, Tanis W, van Herwerden LA, et al. Cardiac computed tomography angiography results in diagnostic and therapeutic change in prosthetic heart valve endocarditis. *Int J Cardiovasc Imag.* 2014;30(2):377e387.
96. Dursun M, Yılmaz S, Yılmaz E, et al. The utility of cardiac MRI in diagnosis of infective endocarditis: preliminary results. *Diagn Interv Radiol.* 2015;21(1):28e33.
97. Champey J, Pavese P, Bouvaist H, Kastler A, Krainik A, Francois P. Value of brain MRI in infective endocarditis: a narrative literature review. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2016;35(2):159e168.
98. Duval X, lung B, Klein I, et al. Effect of early cerebral magnetic resonance imaging on clinical decisions in infective endocarditis: a prospective study. *Ann Intern Med.* 2010;152(8):497e504.

99. Goulenok T, Klein I, Mazighi M, et al. Infective endocarditis with symptomatic cerebral complications: contribution of cerebral magnetic resonance imaging. *Cerebrovasc Dis.* 2013;35(4):327e336.
100. Iung B, Klein I, Mourvillier B, et al. Respective effects of early cerebral and abdominal magnetic resonance imaging on clinical decisions in infective endocarditis. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging.* 2012;13(8):703e710.
101. Van Riet J, Hill EE, Gheysens O, et al. (18)F-FDG PET/CT for early detection of embolism and metastatic infection in patients with infective endocarditis. *Eur J Nucl Med Mol Imag.* 2010;37(6):1189e1197.
102. Gomes A, Glaudemans AWJM, Touw DJ, et al. Diagnostic value of imaging in infective endocarditis: a systematic review. *Lancet Infect Dis.* 2017;17(1):e1ee14.
103. Scholtens AM, Budde RPJ, Lam MGEH, Verberne HJ. FDG PET/CT in prosthetic heart valve endocarditis: There is no need to wait. *J Nucl Cardiol.* 2017;24(5):1540e1541.
104. Scholtens AM, Swart LE, Verberne HJ, Tanis W, Lam MGEH, Budde RPJ. Confounders in FDG-PET/CT Imaging of Suspected Prosthetic Valve Endocarditis. *JACC Cardiovasc Imaging.* 2016;9(12):1462e1465.
105. Kouijzer IJE, Berrevoets MAH, Aarntzen EHJG, et al. 18F-fluorodeoxyglucose positron-emission tomography combined with computed tomography as a diagnostic tool in native valve endocarditis. *Nucl Med Commun.* 2018;39(8):747e752.
106. Erba PA, Sollini M, Boni R, Lazzeri E. Other Imaging modalities in infective endocarditis diagnosis. in: habib g, ed. *infective endocarditis: epidemiology, diagnosis, imaging, therapy, and prevention.* Springer International Publishing; 2016:51e79.
107. Sławinski G, Lewicka E, Kempa M, Budrejko S, Raczak G. Infections of cardiac implantable electronic devices: Epidemiology, classification, treatment, and prognosis. Published online July 26 *Adv Clin Exp Med.* 2018.

108. Udo EO, Zuithoff NPA, van Hemel NM, et al. Incidence and predictors of short and long-term complications in pacemaker therapy: the FOLLOWPACE study. *Heart Rhythm*. 2012;9(5):728e735.
109. Johansen JB, Jørgensen OD, Møller M, Arnsbo P, Mortensen PT, Nielsen JC. Infection after pacemaker implantation: infection rates and risk factors associated with infection in a population-based cohort study of 46299 consecutive patients. *Eur Heart J*. 2011;32(8):991e998.
110. Steinwender C, Blessberger H, Kiblböck D, Saleh K, Kammler J. Sondenloser Schrittmacher Micra™. *Herzschrittmachertherap Elektrophysiol*. 2018;29(4):334e339.
111. El-Chami MF, Johansen JB, Zaidi A, et al. Leadless pacemaker implant in patients with pre-existing infections: Results from the Micra postapproval registry. Published online January *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2019;19.
112. Burke MC, Gold MR, Knight BP, et al. Safety and efficacy of the totally subcutaneous implantable defibrillator: 2-year results from a pooled analysis of the IDE Study and EFFORTLESS Registry. *J Am Coll Cardiol*. 2015;65(16):1605e1615.
113. Butt JH, Ihlemann N, De Backer O, et al. Long-Term risk of infective endocarditis after transcatheter aortic valve replacement. *J Am Coll Cardiol*. 2019;73(13):1646e1655.
114. Regueiro A, Linke A, Latib A, et al. Association between transcatheter aortic valve replacement and subsequent infective endocarditis and in-hospital death. *J Am Med Assoc*. 2016;316(10):1083e1092.
115. Mylotte D, Andalib A, Thériault-Lauzier P, et al. Transcatheter heart valve failure: a systematic review. *Eur Heart J*. 2015;36(21):1306e1327.
116. Mack MJ, Leon MB, Thourani VH, et al. Transcatheter Aortic-Valve Replacement with a Balloon-Expandable Valve in Low-Risk Patients. *N Engl J Med*. 2019;380(18):1695e1705.

117. Wan B, Rahnavardi M, Tian DH, et al. A meta-analysis of MitraClip system versus surgery for treatment of severe mitral regurgitation. *Ann Cardiothorac Surg.* 2013;2(6):683e692.
118. Gössl M, Sorajja P. MitraClip patient selection: inclusion and exclusion criteria for optimal outcomes. *Ann Cardiothorac Surg.* 2018;7(6):771e775.
119. Feldman T, Wasserman HS, Herrmann HC, et al. Percutaneous mitral valve repair using the edge-to-edge technique: six-month results of the EVEREST Phase I Clinical Trial. *J Am Coll Cardiol.* 2005;46(11):2134e2140.
120. Feldman T, Foster E, Glower DD, et al. Percutaneous repair or surgery for mitral regurgitation. *N Engl J Med.* 2011;364(15):1395e1406.
121. Obadia J-F, Messika-Zeitoun D, Leurent G, et al. Percutaneous repair or medical treatment for secondary mitral regurgitation. *N Engl J Med.* 2018;379(24):2297e2306.
122. Asmarats L, Rodriguez-Gabella T, Chamandi C, et al. Infective endocarditis following transcatheter edge-to-edge mitral valve repair: A systematic review. *Cathet Cardiovasc Interv.* 2018;92(3):583e591.
123. Jensen J, Thaler C, Saxena R, et al. Transesophageal echocardiography to diagnose watchman device infection. *CASE (Phila).* 2020;4(3):189e194.
124. Ng J, Downton T, Davidson N, Marangou J. *Corynebacterium diphtheriae* infective endocarditis in a patient with an atrial septal defect closure device. *BMJ Case Rep.* 2019;12(5).
125. Osmancik P, Herman D, Neuzil P, et al. Left atrial appendage closure versus direct oral anticoagulants in high-risk patients with atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol.* 2020;75(25):3122e3135.
126. MacKenzie M, Rae N, Nathwani D. Outcomes from global adult outpatient parenteral antimicrobial therapy programmes: a review of the last decade. *Int J Antimicrob Agents.* 2014;43(1):7e16.
127. Rezar R, Jirak P, Lichtenauer M, et al. Partial oral antibiotic therapy is noninferior

to intravenous therapy in non-critically ill patients with infective endocarditis. 2020.

128. Pajar_on M, Fern_andez-Miera MF, Allende I, et al. Self-administered outpatient parenteral antimicrobial therapy (S-OPAT) for infective endocarditis: a safe and effective model. *Eur J Intern Med.* 2015;26(2):131e136.

129. Gonzalez-Ruiz A, Seaton RA, Hamed K. Daptomycin: an evidence-based review of its role in the treatment of Gram-positive infections. *Infect Drug Resist.* 2016;9:47e58.

130. Tobudic S, Forstner C, Burgmann H, et al. Dalbavancin as primary and sequential treatment for gram-positive infective endocarditis: 2-year experience at the General Hospital of Vienna. *Clin Infect Dis.* 2018;67(5):795e798.

131. Sexton DJ, Tenenbaum MJ, Wilson WR, et al. Ceftriaxone once daily for four weeks compared with ceftriaxone plus gentamicin once daily for two weeks for treatment of endocarditis due to penicillin-susceptible streptococci. *Clin Infect Dis.* 1998;27(6):1470e1474.

CAPÍTULO 15

ESTRATÉGIAS DIAGNÓSTICA-TERAPÊUTICAS E MEDIDAS PREVENTIVAS DA INSUFICIÊNCIA CARDÍACA AGUDA

Authyiolla Lopes Montenegro Andreatta Lemos;
Bertha de Queiroz Camillo;
Elane Cristina Magalhães Alves;
Laís Ferreira Carrijo;
Levi de Albuquerque Lopes Cavalcante;
Marcos Vinicius Alves Vieira;
Maria Sílvia da Fonseca e Silva Levy;
Murilo Adolfo Fernandes

RESUMO

A insuficiência cardíaca aguda (ICA) é a causa mais frequente de internação hospitalar não planejada em pacientes com mais de 65 anos de idade, sendo associada a um aumento significativo de morbidade, mortalidade e custos de saúde. Diferentes critérios de classificação da ICA foram propostos, refletindo principalmente a heterogeneidade clínica da condição. Independentemente do mecanismo subjacente, a congestão periférica e/ou pulmonar está presente na grande maioria dos casos. Além disso, pode ocorrer uma redução acentuada do débito cardíaco com hipoperfusão periférica nos casos mais graves. O diagnóstico é feito com base em sinais e sintomas, exames laboratoriais e não invasivos. Após exclusão de causas reversíveis, as intervenções terapêuticas da ICA consistem principalmente em diuréticos e/ou vasodilatadores intravenosos, adaptados de acordo com o estado hemodinâmica inicial, com adição de inotrópicos/ vasopressores e suporte circulatório mecânico, caso seja necessário.

PALAVRAS-CHAVE: Insuficiência cardíaca; Dispneia; Peptídeos natriuréticos; Admissão do paciente; Alta do paciente

1. INTRODUÇÃO

A insuficiência cardíaca (IC) é uma condição crônica resultante, na maioria das vezes, de disfunção do ventrículo esquerdo (VE) de origem sistólica ou diastólica. A história natural da IC é interrompida por episódios agudos de descompensação com risco de vida, exigindo internação hospitalar urgente e posterior transferência para uma unidade de terapia intensiva (UTI). Repetidas hospitalizações não programadas deterioram

significativamente a qualidade de vida do paciente e a sobrevivência a curto e/ou longo prazo. Assim, o manejo agudo da IC à beira do leito é importante e, apesar de pesquisas consideráveis, nenhuma terapia intravenosa (IV) ainda foi implementada para pacientes com insuficiência cardíaca aguda (ICA) nos últimos 30 anos¹.

Especificamente, o manejo da ICA é um processo complexo de cuidado que requer, simultaneamente, identificação precoce da síndrome clínica da IC, confirmação por exames diagnósticos – exames biológicos, ecocardiográficos e radiográficos –, avaliação da gravidade e tratamento urgente adequado. A variedade de apresentações clínicas, que vão desde congestão moderada, consistindo apenas em sintomas de falta de ar, até uma síndrome de estado de choque grave, torna a ICA extremamente difícil de tratar em um ambiente de emergência. Assim, tanto a cooperação de uma equipa multidisciplinar – formada por médico de cuidados primários, médico de emergência, cardiologista, intensivista e paramédico – como protocolos de gestão rigorosos são a base do tratamento bem-sucedido da ICA².

2. DEFINIÇÃO

A ICA pode ser definida como o início rápido ou agravamento dos sintomas de IC secundário à disfunção cardíaca, levando a baixo débito cardíaco, elevação da pressão de enchimento ventricular e hipoperfusão de órgãos periféricos. Pode ter duas apresentações iniciais, com o novo aparecimento de IC (“de novo”) ou descompensação aguda de IC crônica. A etiologia da ICA de novo é mais frequentemente a síndrome coronariana aguda (SCA), enquanto inúmeras causas podem levar ao aparecimento de descompensação aguda da IC crônica, incluindo isquêmica, infecção, hipertensão não controlada, arritmias, distúrbios de condução cardíaca, erro alimentar e não adesão à medicação^{1,3}.

Os fenótipos clínicos da ICA são heterogêneos e representam uma ampla gama de diferentes estados de doença, como edema pulmonar clássico descompensando uma IC crônica, IC relacionada a SCA e alguns padrões específicos, como IC hipertensiva e insuficiência ventricular direita (VD). Fisiologicamente, a ICA pode ocorrer em uma fração de ejeção ventricular esquerda (FEVE) reduzida (<40%), média (40–49%) ou preservada (≥50%). Aproximadamente metade da ICA ocorre com FEVE preservada, que muitas vezes será hospitalizada com alto nível de congestão e necessidade de diuréticos².

2.1 INSUFICIÊNCIA CARDÍACA AGUDA DE NOVO

A ICA de novo ocorre quando há um aumento repentino nas pressões de enchimento intracardíaco e/ou disfunção miocárdica aguda que pode levar à diminuição da perfusão periférica e ao edema pulmonar. A etiologia mais comum é a isquemia cardíaca, onde a oclusão coronária (sub) total leva à

redução da contratilidade no miocárdio subtendido pela artéria coronária afetada. Nesse caso, o manejo se concentra não apenas no comprometimento hemodinâmico, mas também na reperfusão com o objetivo de restaurar a função contrátil miocárdica⁴.

Um precipitante menos comum da ICA é um dos vários possíveis insultos miocárdicos não isquêmicos. Isso inclui o aparecimento de disfunção miocárdica aguda com insultos inflamatórios – como, por exemplo, cardiomiopatia viral –, insultos tóxicos – a exemplo da cardiomiopatia induzida por medicamentos – e insultos de natureza indefinida, como na cardiomiopatia periparto. A admissão hospitalar com ICA pode muitas vezes anunciar um diagnóstico de ICC, uma vez que estes insultos agudos podem ter sequelas a longo prazo na função miocárdica¹.

Da mesma forma, os pacientes podem apresentar ICA no contexto de disfunção miocárdica reversível, como cardiomiopatia arritmogênica induzida por taquicardia, cardiomiopatia de Takotsubo induzida por simpatotexcitação e as relacionadas a doenças endócrinas, como o estado hipermetabólico na tempestade tireoidiana. O manejo destas causas visa não apenas atenuar o comprometimento hemodinâmico durante a admissão inicial, mas também identificar e corrigir o insulto subjacente¹.

Além da disfunção miocárdica, a ICA pode ser precipitada por incompetência valvular aguda. Isso ocorre mais frequentemente num contexto isquêmico, como lesão do aparelho subvalvular, levando à regurgitação mitral aguda, mas também pode ocorrer sem isquemia per se, como é o caso da endocardite trombotica infecciosa e não bacteriana. Patologias extracardíacas podem precipitar ICA, como é o caso de embolia pulmonar ou derrame pericárdico causando tamponamento, ambos reduzindo o débito do VE e a perfusão periférica⁴.

A ICA de novo pode, portanto, ser precipitada por diversas causas, não exclusivamente por falha da bomba, que caracteristicamente se manifesta com pressões de perfusão reduzidas e edema pulmonar. O manejo visa apoiar, farmacológica ou mecanicamente, o comprometimento hemodinâmico e a correção da causa subjacente⁴.

2.1 INSUFICIÊNCIA CARDÍACA DESCOMPENSADA AGUDA

A maioria dos pacientes que apresentam ICA o fazem no contexto de cardiomiopatia pré-existente, situação descrita como insuficiência cardíaca aguda descompensada (ICAD). Existem várias diferenças importantes entre este grupo de pacientes e aqueles que apresentam ICA de novo, com implicações na forma como o comprometimento hemodinâmico é avaliado e como a condição é tratada⁴.

Ao contrário da ICA de novo, os pacientes com ICAD tendem a apresentar sinais e sintomas de congestão e retenção de líquidos, incluindo ganho de peso, dispneia de esforço, ortopneia, edema dependente, em vez de edema pulmonar ou choque cardiogênico, que caracterizam disfunção

sistólica aguda do VE. Esse é o resultado dos mecanismos compensatórios neuro-humorais crônicos, muitas vezes desregulados, que atuam para manter o status quo hemodinâmico, apesar do agravamento da função do VE^{4,5}.

A descompensação ocorre quando o equilíbrio se inclina para uma sobrecarga de fluidos, à medida que os mecanismos compensatórios se mostram inadequados ou mesmo falham todos juntos. Isto é confirmado pelos dados do registro IMPACT-HF⁵, que mostram que a doença cardíaca descompensada aguda segue um curso mais insidioso e os pacientes chegam ao hospital in extremis após sintomas relatados de congestão anteriores à sua admissão em dias ou até semanas.

Assim como acontece com a ICA de novo, a descompensação da ICC pode ocorrer em vários contextos clínicos. Estudos demográficos de pacientes com ICC descompensada mostraram que há uma alta prevalência de comorbidades, incluindo fibrilação/flutter atrial (30–46%), doença cardíaca valvular (44%) e cardiomiopatia dilatada (25%)⁶. Estas condições estão em equilíbrio precário em pacientes com disfunção miocárdica pré-existente, e qualquer perturbação – como um episódio de fibrilação atrial com resposta ventricular rápida – pode desencadear descompensação e internação com ICA. Estudos descritivos, incluindo o OPTIMIZE-HF⁷, identificaram hipertensão não controlada, isquemia nova ou agravada e arritmias (principalmente atriais) como as comorbidades mais comuns que precipitam a admissão hospitalar em pacientes com cardiomiopatia pré-existente.

Devido à natureza crônica da doença subjacente, os pacientes com ICAD apresentarão uma série de comorbidades que contribuem para o início e a gravidade da internação hospitalar. A disfunção renal e o diabetes mellitus são dois exemplos de comorbidades não cardíacas altamente prevalentes nesses pacientes, que podem afetar adversamente os resultados. Isso é confirmado por estudos observacionais de pacientes com ICAD, em 20 a 30% apresentam um elemento de disfunção renal e 40% têm diabetes mellitus⁶.

Como resultado de múltiplas comorbidades, esse grupo de pacientes também apresentará polifarmácia e efeitos colaterais de medicamentos, como analgésicos anti-inflamatórios não esteroides e tiazolidinedionas, que podem precipitar a admissão. A não adesão ou cessação da medicação, especialmente diuréticos ou aqueles com benefício prognóstico comprovado na ICC, é outro fator significativo que precipita a admissão. A presença de múltiplas comorbidades, por sua vez, torna estes pacientes muito mais suscetíveis a doenças infecciosas intercorrentes, como celulite ou exacerbações de doenças pulmonares crônicas⁸.

Existe uma tensão hemodinâmica para evitar essas doenças e, no contexto da reserva cardíaca limitada, essa tensão pode ser um precipitante para a admissão. Esses fatores podem ser complexos e interligados, sendo importante observar que em 40 a 50% dos pacientes admitidos com ICAD, um precipitante subjacente claro não pode ser identificado. Pacientes com ICAD tem um início mais insidioso, complicado por múltiplas comorbidades

médicas e frequentemente com congestão como característica clínica predominante. O manejo visa tratar precipitantes intercorrentes e estimular a adesão à terapia modificadora da doença⁸.

3. EPIDEMIOLOGIA

A epidemiologia da ICA é descrita em uma série de registros em grande escala realizados nos Estados Unidos, como o ADHERE⁹ e OPTIMIZE-HF¹⁰; na Europa, incluindo o European Heart Failure Surveys (EHFS) I¹¹ e II¹² e o ESC-HF Pilot Registry¹³, assim como o registro internacional ALARM-HF¹⁴. Seus resultados oferecem uma noção abrangente dos pacientes com ICA, com 3 importantes detalhes demográficos. Primeiramente, os pacientes são predominantemente do sexo masculino, com uma idade média de apresentação superior a 70 anos, o que é consistente com a epidemiologia da doença cardíaca isquêmica e da ICC. Em segundo lugar, a maioria dos doentes (66 a 75%) tem história prévia de IC e apresenta descompensação da doença existente em vez de ICA de novo. Por fim, esses pacientes apresentam uma alta carga de doenças comórbidas, incluindo diabetes mellitus e doença pulmonar obstrutiva crônica⁹⁻¹⁴.

Na maioria dos registros publicados de ICA, a mortalidade hospitalar varia de 4 a 7%, com um tempo médio de internação entre 4 e 11 dias^{10,12,13}. Os dados do registro ALARM-HF¹⁴ sugerem, no entanto, que a mortalidade intra-hospitalar é de cerca de 11%, com um tempo médio de internamento semelhante, o que pode ser atribuído ao maior número de pacientes admitidos com choque cardiogênico avaliados. A mortalidade pós-alta, por sua vez, continua elevada e aparentemente não melhorou nas últimas décadas. Estudos anteriores demonstraram que em 1 ano, a mortalidade de pacientes hospitalizados por ICA foi de 20%¹⁵. O registro ADHERE⁹ demonstrou uma mortalidade em 1 ano de até 36%, que pode ser atribuída à alta proporção de pacientes nesse registro admitidos com choque cardiogênico.

4. CLASSIFICAÇÃO DE INSUFICIÊNCIA CARDÍACA AGUDA

Embora caracterizada por um conjunto distinto de sinais e sintomas, um grande desafio na classificação da ICA como uma entidade única é que a população de pacientes não é uniforme. Os pacientes admitidos com IC apresentam um amplo espectro de doenças e variam desde aqueles com disfunção sistólica grave do VE e baixo débito cardíaco até aqueles com hipertensão grave e função sistólica do VE normal ou quase normal. A maioria dos pacientes com ICA se situa entre estes extremos e, portanto, também demonstra uma distribuição de patologia subjacente e precipitantes, levando ao desfecho comum de sobrecarga de fluidos¹⁵.

As diretrizes anteriores da European Society of Cardiology (ESC) classificaram os pacientes em um dos seis grupos (I – VI) com base nas características clínicas e hemodinâmicas. As três primeiras categorias, nomeadamente aquelas com ICAD (I), ICA hipertensiva (II) e ICA com edema pulmonar (III), representam > 90% das apresentações ao hospital. Pacientes com insuficiência cardíaca descompensada aguda (ICDA) normalmente apresentam sintomas leves a moderados, enquanto pacientes com ICA e edema pulmonar (III) têm uma apresentação clínica caracterizada por desconforto respiratório e hipoxemia e apresentam um continuum de gravidade desde estados de baixo débito (IVa) até choque cardiogênico imediato (IVb)¹⁶.

A insuficiência de alto débito (V) continua sendo uma causa incomum de ICA e está associada a condições como anemia, tireotoxicose e doença de Paget. Geralmente se apresenta com extremidades quentes e congestão pulmonar e, no caso de sepse sistêmica, hipotensão. O sistema de classificação também define uma categoria para insuficiência cardíaca (VI) do lado direito e é predominante em pacientes com doença pulmonar pré-existente e cor pulmonale, embora isquemia/infarto agudo do miocárdio afetando o ventrículo direito também esteja incluído neste grupo¹⁶.

Mas, considerando que os pacientes, muitas vezes, apresentam uma série de comorbidades, as razões para a descompensação podem não ser aparentes na apresentação inicial ou que podem existir múltiplos fatores contribuintes. Na prática, portanto, pode ser mais prudente estratificar os pacientes com ICA com base na sua apresentação clínica inicial. Isso permite ao médico assistente identificar aqueles com maior risco para direcionar intervenções específicas, como substituição de agentes inotrópicos e/ou suporte circulatório mecânico¹⁵.

Um dos marcadores utilizados para estratificar os pacientes na admissão é a pressão arterial sistólica (PAS). Na maioria dos casos, os pacientes com ICA apresentam PAS preservada (90–140 mmHg) ou elevada (>140 mmHg), sendo o último associado a um prognóstico mais favorável. Isso pode ser devido à permissibilidade da terapia vasodilatadora, que inevitavelmente tem um efeito hipotensor, ou pode refletir o fato de que uma PAS mais elevada é observada com mais frequência no contexto da função VE preservada. Menos de 10% dos pacientes tem hipotensão sistólica (PAS <90 mmHg), o que acarreta um mau prognóstico e, portanto, permite a estratificação desses pacientes para áreas de maior dependência e terapia mais agressiva¹⁷.

Um método mais abrangente para classificar pacientes que apresentam ICA é proposto pelas diretrizes mais recentes da ESC³. Com base na gravidade da apresentação e não na etiologia subjacente, esse método se baseia na avaliação clínica inicial do paciente, considerando sinais e sintomas de congestão (ortopneia, edema dependente, pulsação venosa jugular elevada) e perfusão periférica (extremidades frias, oligúria e pressão de pulso estreita). Os pacientes são descritos como “úmidos” ou “secos”,

dependendo do seu estado de fluidos, e como “frios” ou “quentes”, dependendo da avaliação do seu estado de perfusão.

Essa avaliação clínica combinada identifica quatro grupos de pacientes (quentes e úmidos, quentes e secos, frios e secos, frios e úmidos), permitindo uma estratificação inicial como guia para a terapia, além de oferecer informações prognósticas. Pacientes quentes e secos têm uma taxa de mortalidade em 6 meses de 11%, em comparação com 40% para o perfil frio e úmido. Como medida prática, este método de classificação e estratificação de risco é um passo prudente na gestão da ICA¹.

5. MECANISMOS FISIOPATOLÓGICOS

Uma condição cardíaca estrutural ou funcional subjacente é um pré-requisito para ICA e inclui várias patologias cardíacas agudas, como infarto do miocárdio, ou crônicas, a exemplo da cardiomiopatia dilatada e doença cardíaca isquêmica. A doença cardíaca subjacente leva à ativação de diversas vias – a princípio respostas adaptativas, que com o tempo se tornam mal adaptativas – que contrariam os efeitos negativos da IC no fornecimento de oxigênio aos tecidos periféricos. Essas vias podem eventualmente causar congestão sistêmica, obstrução ventricular, remodelação e disfunção orgânica¹⁸.

Algumas doenças agudas também podem atuar como fatores precipitantes e desencadear ICA, ao prejudicarem diretamente a função diastólica e/ou sistólica cardíaca ou promoverem ainda mais congestão sistêmica. A congestão sistêmica tem um efeito importante na apresentação clínica na maioria dos pacientes com ICA, sendo um determinante relevante da disfunção de múltiplos órgãos que ocorre na ICA. A fisiopatologia da ICA é heterogênea, pois é muito afetada pela natureza da doença cardíaca subjacente. Com isso, as respostas ao tratamento podem variar e diferentes pacientes podem responder melhor a estratégias de tratamento distintas que dependem da fisiopatologia subjacente¹⁸.

5.1 DISFUNÇÃO SISTÓLICA E DIASTÓLICA DO VE

Uma alteração aguda na função cardíaca, principalmente uma piora da função diastólica do ventrículo esquerdo (VE), que por sua vez leva a um aumento nas pressões de enchimento do VE e congestão pulmonar, pode resultar em ICA. Um exemplo dessas alterações repentinas é a isquemia miocárdica aguda. Vários mecanismos fisiopatológicos estão subjacentes à ligação entre isquemia, disfunção sistólica e diastólica do VE e congestão pulmonar. A contração do VE é altamente dependente da geração de energia oxidativa e, portanto, a isquemia desencadeia comprometimento sistólico, o que leva a um aumento do volume diastólico final residual do VE e da pressão de enchimento¹⁹.

O enchimento do VE normalmente ocorre em duas fases, sendo uma fase inicial rápida, altamente dependente do relaxamento rápido do miocárdio, e uma fase posterior, que depende da contração atrial esquerda e do gradiente de pressão atrial-ventricular, que por sua vez é afetado pelas propriedades físicas do VE, como rigidez. O relaxamento miocárdico é um processo ativo que requer energia e envolve a remoção do cálcio citoplasmático, principalmente por meio de recaptação no retículo sarcoplasmático pela bomba de Ca^{2+} ATPase do retículo sarcoplasmático (SERCA) e em parte por extrusão pela membrana plasmática dos cardiomiócitos. As propriedades diastólicas finais do VE são afetadas pelo volume diastólico final residual do VE, alterações estruturais, a exemplo da fibrose e por relaxamento extremamente retardado¹⁹.

A redução na geração oxidativa de ATP nos cardiomiócitos, com o início de isquemia aguda grave, prejudica rapidamente o relaxamento miocárdico, afetando assim o enchimento precoce do VE e aumentando ainda mais as pressões de enchimento. A presença de quaisquer condições coexistentes nas quais o relaxamento já esteja prejudicado ou a rigidez diastólica final do VE esteja elevada aumentará a probabilidade de ICA. As condições nas quais a rigidez diastólica final do VE pode estar aumentada – incluindo as condições com um risco aumentado de ICA precipitada por isquemia – envolvem disfunção sistólica crônica do VE com aumento do volume diastólico final do VE e fibrose estrutural e/ou hipertrofia, ambas possivelmente resultantes de diabetes mellitus, hipertensão crônica, doença renal crônica, estenose aórtica crônica e envelhecimento²⁰.

O enchimento do VE também pode ser prejudicado pelo desenvolvimento súbito de fibrilação atrial com a perda concomitante da contração atrial, o que pode aumentar as pressões de enchimento quando já existe disfunção diastólica pré-existente. A estenose mitral grave – uma manifestação comum de doença cardíaca reumática –, por exemplo, é um tipo de disfunção diastólica devido à anormalidade valvular e não à doença estrutural do VE, e também pode induzir fibrilação atrial, aumentando o risco de desencadear ICA²⁰.

5.2 RETENÇÃO DE FLUIDOS

Na IC, um aumento no volume de líquido e/ou uma alteração na complacência dos leitos venosos – que resulta na redistribuição de líquidos sem um aumento no volume global – pode ocasionar um aumento nas pressões de enchimento. Na maioria dos pacientes, a ICA ocorre sem alterações agudas na função cardíaca, mas é induzida pelo acúmulo e/ou redistribuição de líquidos, o que resulta em congestão sistêmica, especialmente na presença de disfunção diastólica subjacente. As interações entre os volumes de fluido intravascular e intersticial são complexas e não há correlação linear entre a hemodinâmica central e as alterações de volume²¹.

Estudos em animais demonstraram que a expansão acentuada do volume intravascular não gera aumento das pressões de enchimento cardíaco caso a atividade simpática esteja baixa e em pacientes com IC o volume intravascular é apenas reduzido após terapia diurética, apesar de grandes reduções no peso corporal²²⁻²⁴. Por outro lado, apenas metade dos pacientes apresenta ganho de peso >0,9 kg no mês anterior à apresentação hospitalar por ICAD, indicando que alterações no estado de complacência dos leitos venosos também são importantes fatores de congestão. A maior parte do sódio retido é armazenada no compartimento extracelular, que consiste tanto no compartimento intravascular quanto no interstício^{25,26}.

Em indivíduos saudáveis, o aumento do sódio corporal total geralmente não é acompanhado pela formação de edema, pois uma grande quantidade de sódio pode ser tamponada pelas redes intersticiais de glicosaminoglicanos sem retenção compensatória de água. As redes intersticiais de glicosaminoglicanos apresentam baixa complacência (propriedades elásticas limitadas), o que evita o acúmulo de líquido no interstício^{27,28}. Em pacientes com IC, quando o acúmulo de sódio persiste, as redes de glicosaminoglicanos podem se tornar disfuncionais, ocasionando redução da capacidade tampão, aumento da complacência intersticial e formação de edema, mesmo na presença de pressões hidrostáticas levemente elevadas²⁶.

A retenção de líquidos está frequentemente relacionada ao aumento da ativação neuro-humoral – ou seja, ativação do sistema renina-angiotensina-aldosterona e do sistema vasopressina –, levando à retenção renal de sal e água, embora também possa ser iatrogênica, como, por exemplo, causada pela administração de quantidades inadequadamente grandes de fluidos intravenosos. A via neuro-humoral já está ativada acima do nível basal fisiológico no início da progressão da doença em pacientes com IC crônica – mesmo antes do desenvolvimento dos sintomas – ou doença renal e, por isso, esses pacientes são propensos ao acúmulo de líquidos²⁹.

Alterações nos segmentos proximal e distal do néfron elevam a avidéz renal de sódio, que já está aumentada antes mesmo de ocorrerem sintomas clínicos de IC³⁰. Em vários estudos, o aumento da pressão venosa central tem sido associado à piora da função renal, muitas vezes resultando em queda adicional da natriurese^{31,32}. Porém, as alterações na função renal durante a ICA precisam ser interpretadas dentro do contexto clínico específico, pois esta abordagem ajuda a avaliar corretamente o risco e a determinar estratégias de tratamento adicionais³⁰.

5.3 REDISTRIBUIÇÃO DE FLUIDOS

A estimulação simpática pode induzir uma vasoconstrição transitória, gerando um deslocamento súbito de volume do sistema esplâncnico e venoso periférico para a circulação pulmonar, sem retenção exógena de líquidos, ou

seja, redistribuição de líquidos. As grandes veias contêm fisiologicamente um quarto do volume total de sangue e estabilizam a pré-carga cardíaca, tamponando a retenção de líquidos³³.

A pré-carga indica o grau de estiramento dos cardiomiócitos no final da diástole e se correlaciona com o volume e a pressão diastólica final. Por outro lado, a pós-carga indica a pressão que o coração tem de superar para ejetar sangue durante a contração ventricular, se correlacionando com a pressão arterial sistólica. Uma incompatibilidade na relação do acoplamento ventricular-vascular com aumento da pós-carga e diminuição da capacitância venosa – levando ao aumento da pré-carga e do volume diastólico final – pode aumentar a carga de trabalho cardíaco e agravar a congestão pulmonar e sistêmica³⁴.

Fatores mecânicos agudos também podem elevar a pré-carga ventricular e causar ICA. Um exemplo é a ocorrência súbita de regurgitação da válvula mitral, devido à ruptura das cordas musculares papilares ou ao desenvolvimento súbito de um defeito do septo ventricular. O acúmulo e a redistribuição de líquidos produzem congestão sistêmica na ICA, mas suas contribuições relativas provavelmente variam de acordo com os diferentes cenários clínicos, e a terapia descongestiva deve ser adaptada de acordo³⁴.

6. FATORES PRECIPITANTES

O início e aumento da congestão sistêmica que precedem a ICA podem se desenvolver ao longo de horas ou dias e desencadeados por vários fatores, seja por meio da estimulação de mecanismos fisiopatológicos, que levam ao acúmulo ou redistribuição de líquidos, ou de uma piora da função diastólica ou sistólica cardíaca. A compreensão fisiopatológica é importante para o tratamento adequado. Embora em muitos pacientes um aumento progressivo no peso corporal e nas pressões pulmonares possa ser observado vários dias antes da admissão hospitalar, em uma proporção relevante de pacientes a ICA está associada somente a um aumento mínimo no peso corporal³⁵.

Em estudos, como o OPTIMIZE-HF¹⁰ e o GREAT³⁶, a presença de precipitantes em pacientes com ICA foram investigadas, sendo as síndromes coronarianas agudas, arritmias (principalmente, fibrilação atrial), infecções (como infecções de vias aéreas), hipertensão não controlada e não cumprimento de recomendações dietéticas e prescrições medicamentosas os precipitantes mais comuns da condição. Em uma proporção relevante de pacientes (cerca de 40 a 50%), nenhum precipitante foi identificado, enquanto uma combinação de múltiplos fatores estava presente em aproximadamente 5 a 20% dos pacientes.

A identificação de precipitantes oferece informações prognósticas, conforme destacado nos estudos que mostram associação entre fatores precipitantes e taxas de mortalidade e readmissão. A ICA precipitada por síndromes coronarianas agudas ou infecção está associada a maior

mortalidade em curto prazo do que a ICA precipitada por fibrilação atrial ou hipertensão não controlada^{10,36}. Embora os pacientes com ICA precipitada por síndromes coronárias agudas e aqueles com ICA precipitada por infecção tenham prognósticos desfavoráveis semelhantes, o risco de morte muda com o tempo nos dois grupos de pacientes, sendo mais elevado durante os primeiros dias após a admissão no primeiro grupo e atingindo o pico cerca de 3 semanas após a admissão no segundo^{36,37}.

6.1 CONGESTÃO E DISFUNÇÃO ORGÂNICA

No coração, pressões elevadas de enchimento ventricular resultam em tensão da parede ventricular mais elevada, estiramento e remodelamento miocárdico, contribuindo para piora progressiva da contratilidade cardíaca, regurgitação valvar e congestão sistêmica³⁸. Em resposta ao aumento da tensão, os peptídeos natriuréticos circulantes – que estimulam a diurese e a vasodilatação – são fisiologicamente liberados pelos cardiomiócitos atriais e ventriculares como mecanismo compensatório, e, muitas vezes, troponinas cardíacas de alta sensibilidade são detectadas em uma grande proporção de pacientes com ICA, revelando lesão ou necrose não isquêmica de miócitos³⁹.

Pressão atrial esquerda elevada e regurgitação valvar mitral geram acréscimo na pressão hidrostática nos capilares pulmonares, aumentando a taxa de filtração de fluidos dos capilares para o interstício pulmonar, causando rigidez pulmonar e dispneia⁴⁰. A relação entre a pressão hidrostática e o conteúdo do líquido intersticial é bastante complexa, uma vez que outros mecanismos estão envolvidos na homeostase dos fluidos. Descobriu-se, por exemplo, que o fator linfangiogênico VEGF-D regula e atenua a congestão pulmonar e sistêmica em pacientes com IC ou insuficiência renal⁴¹. Na fase inicial da congestão pulmonar, o sistema linfático consegue lidar com o grande volume de líquido intersticial, mas eventualmente a capacidade de drenagem é excedida. Assim, o líquido se desloca para os espaços pleural e intra-alveolar, causando derrame pleural e edema pulmonar⁴².

A congestão sistêmica é uma característica central na maioria dos pacientes com ICA. Além da má função cardíaca, vários órgãos desempenham um papel no desenvolvimento e propagação da congestão. A congestão é o mecanismo fisiopatológico do comprometimento da função orgânica na ICA, e a hipoperfusão – quando presente – pode causar deterioração adicional na função orgânica e está associada ao aumento do risco de mortalidade. A melhoria da função orgânica com terapias descongestivas tem sido relacionada a um risco reduzido de morte. Por isso, a prevenção e o tratamento da disfunção orgânica são um alvo terapêutico chave em pacientes com ICA⁴³.

6.1.1 ICA e piora da função renal

A pressão venosa central elevada leva à hipertensão venosa renal, que por sua vez aumenta a pressão intersticial renal. Em última análise, a pressão hidrostática no interstício renal excede a pressão hidrostática intratubular, resultando no colapso dos túbulos e, portanto, na redução da taxa de filtração glomerular. Além disso, a hipertensão venosa renal induz uma redução no fluxo sanguíneo renal, hipóxia renal e, finalmente, fibrose intersticial. Outros contribuintes para a disfunção renal induzida pela ICA incluem processos inflamatórios, fatores iatrogênicos – como meios de contraste e medicamentos nefrotóxicos –, débito cardíaco prejudicado e pressão intra-abdominal elevada^{44,45}.

A creatinina plasmática elevada é, muitas vezes, interpretada como um sinal de hipovolemia, levando ocasionando uma redução na terapia descongestiva, com base no fato de que a descongestão excessiva pode resultar em danos tubulares renais. Porém, nem sempre é esse o caso. Em pacientes com aumento da creatinina durante a terapia descongestiva, é recomendável que a terapia descongestiva seja mantida até que a euvolemia seja alcançada, pois os resultados clínicos são extremamente ruins se os pacientes receberem alta com congestão contínua com piora da função renal^{46,47}.

Por outro lado, confiar totalmente nas medições seriadas dos níveis de biomarcadores – ou como peptídeos natriuréticos circulantes – para avaliar alterações no volume pode resultar em um aumento inapropriado da dose de diuréticos de alça em pacientes sem congestão residual substancial. Esse aumento da dose pode ocasionar efeitos adversos, como hipotensão e/ou acréscimo na piora da função renal. Uma avaliação multiparâmetro da congestão antes da alta seria benéfica em pacientes com IC. Além dos biomarcadores, a avaliação clínica em repouso e durante manobras dinâmicas, complementada com avaliações técnicas, incluindo ecocardiografia ou medição de pressões pulmonares, é, muitas vezes, a melhor estratégia, embora necessite de avaliação prospectiva⁴⁶.

Em pacientes com congestão hepática, são normalmente observadas elevações na fosfatase alcalina, bilirrubina e/ou γ -glutamil transferase, também conhecida como proenzima glutatona hidrolase 1. Necrose centrolobular e transaminases elevadas – alanina aminotransferase e aspartato aminotransferase – devido à hipoperfusão no quadro de hepatite hipóxica são observadas em estados graves de hipoperfusão, como choque cardiogênico⁴⁸.

A congestão esplâncnica resulta em aumento da pressão intra-abdominal e isquemia das vilosidades, que alteram a morfologia e a permeabilidade intestinal, a absorção de nutrientes e a biocamada bacteriana, contribuindo, muitas vezes, para inflamação crônica e desnutrição^{49,50}. A congestão venosa e/ou a hipoperfusão, por sua vez, prejudicam a microcirculação esplâncnica e aumentam o risco de isquemia

intestinal, permitindo que lipopolissacarídeos ou endotoxinas produzidas por bactérias intestinais gram-negativas entrem no sistema circulatório e aumentem o ambiente pró-inflamatório da ICA³⁴. A congestão também resulta na ativação endotelial, o que promove ainda mais um ambiente pró-inflamatório⁵¹.

7. DIAGNÓSTICO, TRIAGEM E PREVENÇÃO

O tratamento de pacientes com IC é heterogêneo em todo o mundo, conforme as disparidades socioculturais e as diferenças nos sistemas de saúde. Muitas entidades de Cardiologia têm se esforçado para aumentar a conscientização sobre a IC entre a população de diferentes países e educar os profissionais de saúde para melhorar o manejo dos pacientes acometidos, o que inclui uma interação ideal entre diagnóstico preciso, implementação rápida de medicamentos e dispositivos modificadores da doença, tratamento específico da doença cardíaca subjacente e visitas frequentes de acompanhamento ambulatorial^{1,16}.

Enquanto os diuréticos de alça para aliviar a congestão são baratos e amplamente disponíveis, os medicamentos modificadores da doença – como sacubitril-valsartana, que promove vasodilatação e natriurese; os inibidores do cotransportador sódio-glicose 2, que reduzem níveis de glicose no sangue em pacientes com diabetes mellitus e demonstraram efeitos benéficos em pacientes com IC); e os dispositivos cardíacos geralmente estão disponíveis apenas em países desenvolvidos^{52,53}.

O diagnóstico preciso das doenças cardíacas subjacentes e os tratamentos específicos, por sua vez, requerem técnicas de imagem multimodais, além de procedimentos intervencionistas e cirúrgicos, mais disponíveis em centros de grande volume nos países desenvolvidos. Por fim, visitas de acompanhamento para reduzir a necessidade de readmissões hospitalares só são viáveis em países com uma rede estabelecida de prestadores de cuidados de saúde com experiência suficiente no tratamento de pacientes com IC^{1,16}.

7.1 DIAGNÓSTICO INICIAL

7.1.1 Apresentação clínica

Os sintomas e sinais relacionados à congestão sistêmica caracterizam o quadro clínico dos pacientes com ICA, de forma semelhante, independentemente da FEVE. Os sintomas mais comuns incluem dispneia durante o exercício ou em repouso, ortopneia, fadiga e redução da tolerância ao exercício, acompanhados por sinais clínicos, como edema periférico, distensão da veia jugular, presença de uma terceira bulha cardíaca e estertores pulmonares⁵⁴.

Em pacientes com desconforto torácico, a diferenciação entre ICA e síndrome coronariana aguda pode ser desafiadora. Sintomas e sinais relacionados à hipoperfusão periférica, como pele fria e úmida, alteração do estado mental e oligúria, caracterizam o choque cardiogênico. O choque cardiogênico, assim como a insuficiência respiratória, o infarto do miocárdio e a arritmia, devem ser excluídos durante a triagem inicial de pacientes com suspeita de ICA, pois essas condições requerem um nível adequado de monitoramento e tratamentos específicos⁵⁵.

Os critérios comumente aceitos para hospitalização em uma unidade de terapia intensiva ou unidade de terapia cardíaca incluem instabilidade hemodinâmica - - representada por frequência cardíaca <40 batimentos por minuto ou >130 batimentos por minuto, pressão arterial sistólica <90 mmHg ou evidência de hipoperfusão -, e dificuldade respiratória - caracterizada por frequência respiratória >25 respirações por minuto, saturação periférica de oxigênio <90% apesar de oxigênio suplementar, uso de músculos acessórios para respirar ou necessidade de suporte ventilatório mecânico⁵⁶.

Vários algoritmos e pontuações, a maioria incluindo variáveis clínicas e biomarcadores, foram desenvolvidos para prever a morte hospitalar, mas muitas dessas ferramentas não foram testadas de forma prospectiva e adequada para fins de triagem ou alocação de recursos. O modelo de risco ADHERE é usado para classificar os pacientes com base de 3 parâmetros coletados na admissão - ou seja, nitrogênio ureico no sangue, pressão arterial sistólica e creatinina sérica - estejam acima ou abaixo dos valores de corte específicos. Essa ferramenta permite a estratificação dos pacientes em cinco grupos com mortalidade hospitalar substancialmente diferente, variando de 2 a 22%⁵⁷.

O escore GWTG-HF é calculado pela soma dos pontos derivados de 7 variáveis - idade, pressão arterial sistólica, frequência cardíaca, nitrogênio ureico no sangue, sódio plasmático, história de doença pulmonar obstrutiva crônica e etnia negra - e permite a estratificação em 9 categorias com risco hospitalar de morte variando de <1 a >50%⁵⁸. O escore MEESI-AHF inclui 13 fatores de risco independentes e pode ser utilizado para estimar a mortalidade em 30 dias em pacientes com ICA⁵⁹.

7.1.2 Procedimento diagnóstico

O quadro clínico da ICA não é suficientemente sensível nem específico para confirmar ou descartar o diagnóstico. Por isso, são necessários exames adicionais. Os biomarcadores cardiovasculares desempenham um papel crucial no processo diagnóstico da ICA. Pacientes com suspeita da condição devem ser submetidos à dosagem de peptídeos natriuréticos plasmáticos, como, por exemplo, peptídeo natriurético cerebral (BNP), peptídeo natriurético pró-cérebro N-terminal (NT-proBNP) ou peptídeo natriurético pró-atrial médio-regional (MR-proANP). Embora nenhum teste diagnóstico possa, por si só, diferenciar de forma confiável a ICA da IC

crônica, como todos os biomarcadores cardiovasculares estão comprometidos em ambos os grupos de pacientes, os peptídeos natriuréticos apresentam alta sensibilidade para detectar doença cardíaca subjacente em pacientes que apresentam dispneia aguda⁶⁰.

Em pacientes com ICA, os níveis de peptídeos natriuréticos circulantes estão elevados em comparação aos níveis de pacientes com dispneia de origem não cardíaca. Assim, a dosagem dos peptídeos natriuréticos proporciona maior precisão diagnóstica do que apenas a avaliação clínica⁶¹. Por outro lado, a dispneia em pacientes com peptídeos natriuréticos circulantes normais (ou inalterados) possivelmente é de origem não cardíaca. A dosagem de peptídeos natriuréticos é recomendada em pacientes com suspeita de ICA na admissão⁵⁵.

Em pacientes com peptídeos natriuréticos cronicamente elevados devido à IC crônica, um aumento significativo nos peptídeos natriuréticos circulantes pode indicar ICA. Exames adicionais, como ecocardiografia ou outros procedimentos de imagem, são necessários para confirmar o diagnóstico de ICA nesses pacientes. Outros biomarcadores que refletem diferentes aspectos fisiopatológicos da ICA – como lesão miocárdica, congestão sistêmica, inflamação e fibrose – podem ser úteis para fins diagnósticos ou prognósticos, mas o seu papel na prática clínica de rotina ainda não está bem estabelecido⁵⁵.

O processo diagnóstico inicial deve incluir uma avaliação abrangente não apenas do fenótipo clínico, mas também das doenças cardíacas subjacentes, fatores precipitantes e comorbidades. O diagnóstico de ICA é, muitas vezes, realizado com base na história e nos sinais clínicos auxiliados pela dosagem dos peptídeos natriuréticos circulantes. O papel da imagem para a avaliação inicial da ICA é limitado a pacientes nos quais a condição cardíaca subjacente é desconhecida – incluindo pacientes com IC de novo, que requerem um processo diagnóstico mais extenso – ou a detecção de congestão é incerta. Nesses casos, a ecocardiografia e a ultrassonografia pulmonar podem acrescentar informações valiosas^{62,63}.

A ecocardiografia transtorácica deve ser realizada em todos os pacientes com IC de novo ou com ICAD quando houver suspeita de alteração relevante na patologia cardíaca, para estimar a função do VE e do VD e excluir doença valvar grave ou tamponamento pericárdico. A ultrassonografia pulmonar se tornou uma importante para detectar e monitorar congestão pulmonar em pacientes com ICA. Essa técnica à beira do leito permite a detecção de líquido intersticial no parênquima pulmonar de maneira rápida, barata e confiável^{62,63}.

Um desencadeador isquêmico de ICA, como síndromes coronarianas agudas, deve ser descartado por eletrocardiografia e dosagem (serial) de troponinas cardíacas, enquanto as arritmias podem ser avaliadas por eletrocardiografia, monitoramento eletrocardiográfico contínuo ou interrogatório de cardioversor-desfibrilador implantável em pacientes selecionados. As infecções, por sua vez, podem ser identificadas por medição

de marcadores inflamatórios, como proteína C reativa e procalcitonina, e as investigações adicionais de acordo com a apresentação clínica, incluindo análise de amostras microbiológicas e imagens. Modalidades de imagem adicionais – a exemplo da ressonância magnética – raramente são necessárias durante a investigação inicial, mas podem ser úteis durante investigações posteriores. A avaliação laboratorial inicial também deve incluir uma avaliação básica da função de outros sistemas orgânicos, como rim, fígado e sangue^{62,63}.

As recomendações atuais sobre o manejo da ICA se apoiam principalmente na opinião de especialistas e não em evidências robustas, uma vez que faltam ensaios clínicos randomizados ou seus resultados são neutros ou negativos^{56,65}. Dados indicaram que o início oportuno da terapia pode ser essencial no tratamento da ICA, com uma associação positiva entre o curto tempo desde a admissão até a administração do diurético e a melhora da sobrevida hospitalar. Por isso, o tratamento inicial deve ser administrado o mais rápido possível, idealmente já durante a investigação diagnóstica⁶⁵.

8. GERENCIAMENTO

8.1 GESTÃO PRECOCE PRÉ-HOSPITALAR

Evidências revelam que o atraso na administração do tratamento está associado a maus resultados na ICA. Por isso, as diretrizes defendem um conceito de tempo para tratamento similar ao recomendado para infartos agudos do miocárdio ou acidentes cerebrovasculares, orientando o início precoce do tratamento em pacientes com ICA, idealmente antes da admissão hospitalar^{55,56,64}. No ambiente pré-hospitalar, os pacientes com ICA devem se beneficiar de monitorização não invasiva adequada – ou seja, eletrocardiografia contínua e medição da pressão arterial e da saturação periférica de oxigênio (SpO₂) –, suplementação de oxigênio em caso de hipóxia (SpO₂ <90 %) ou ventilação não invasiva em caso de dificuldade respiratória. O tratamento pré-clínico com ventilação não invasiva pode reduzir as taxas de intubação e melhorar os resultados em curto prazo em pacientes com edema pulmonar cardiogênico⁶⁶.

Quando o diagnóstico clínico de ICA é simples, o tratamento intravenoso – principalmente vasodilatadores e/ou diuréticos – com base no fenótipo clínico e na fisiopatologia envolvida deve ser administrado sem esperar por testes adicionais. Os diuréticos são usados principalmente na presença de retenção de líquidos, enquanto os vasodilatadores são administrados para reduzir as pressões de enchimento e modular o acoplamento ventricular-vascular na presença de redistribuição de líquidos e pressão arterial sistólica preservada^{55,56}.

O uso de vasodilatadores também é recomendado pelas diretrizes atuais^{55,56}, enquanto o uso de inotrópicos deve ser restrito a pacientes em choque cardiogênico por comprometimento da contratilidade miocárdica, pois

seu uso inadequado está associado a arritmias, aumento de morbidade e mortalidade⁶⁷.

8.2 GESTÃO INTRA-HOSPITALAR

Indivíduos com ICA correm risco de morte não apenas por insuficiência cardiovascular, mas também pelas consequências da disfunção orgânica devido à congestão e hipoperfusão. Portanto, é importante que a estratégia de tratamento aborde essas questões. Apesar de haver poucos ensaios clínicos randomizados de que o combate à congestão melhore a sobrevida, o efeito dos diuréticos nos sintomas e na congestão de órgãos é evidente. Uma vez restaurada a saturação de oxigênio – com suplementação de oxigênio, ventilação não invasiva ou ventilação mecânica –, os objetivos iniciais do tratamento em pacientes com ICA consistem em obter descongestionamento sem retenção residual de líquidos, otimizar as pressões de perfusão para preservar a perfusão dos órgãos e manter ou iniciar terapias orais modificadoras da doença direcionadas à ativação neuro-humoral, pois esses medicamentos também aumentam a resposta diurética e melhoram a sobrevida em longo prazo^{68,69}.

8.3 TERAPIA DESCONGESTIVA

Como os pacientes com ICA apresentam perfil de congestão semelhante, independentemente da FEVE, a terapia descongestiva é semelhante em pacientes com insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida (ICFER) ou insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada (ICFep). O tratamento descongestivo deve ser adaptado de acordo com o fenótipo hemodinâmico e a fisiopatologia subjacente e administrado por via intravenosa – para superar a absorção entérica reduzida devido à congestão gastrointestinal – o mais rapidamente possível após a apresentação para ampliar os resultados benéficos⁴⁶.

Como os diuréticos de alça são >90% ligados às proteínas pela albumina no sangue e precisam ser secretados no túbulo contorcido proximal por vários transportadores de ânions orgânicos, quando o fluxo sanguíneo renal na ICA é reduzido, a dosagem do diurético precisa ser ajustada para atingir uma concentração plasmática suficiente para obter o efeito desejado. Além disso, o efeito máximo dos diuréticos de alça intravenosos ocorre nas primeiras horas, com a excreção de sódio retornando aos valores basais em 6 a 8 horas. Mas, para manter o efeito descongestivo, a administração de diuréticos deve continuar até atingir a euvolemia, com três ou quatro doses diárias ou infusão contínua⁴⁶.

A resposta diurética pode ser avaliada medindo-se o volume urinário e o conteúdo urinário spot de sódio nas primeiras horas após a administração do diurético de alça⁴⁶. A medição do conteúdo urinário pontual de sódio é particularmente útil em pacientes com débito urinário baixo a médio.

Enquanto em pacientes que produzem volumes urinários elevados a natriurese é quase universalmente alta, dados mais recentes indicam que em pacientes com débito urinário baixo a médio, o conteúdo urinário spot de sódio oferece informações prognósticas independentes, além do débito urinário⁷⁰. Em pacientes com congestão, um débito urinário <100 a 150 ml por hora durante as primeiras 6 horas e/ou um conteúdo urinário pontual de sódio <50 a 70 mmol 2 horas após a administração de diurético de alça geralmente indica uma resposta inadequada aos diuréticos⁴⁶.

Recomenda-se a avaliação precoce da resposta diurética para identificar pacientes com resistência aos diuréticos, permitindo a rápida intensificação da dose do diurético de alça para atingir rapidamente a dose máxima. Como o aumento da dose do diurético de alça além da dose máxima não induz diurese e/ou natriurese adicional, deve ser considerada a adição de outro agente diurético com um modo de ação diferente – bloqueio sequencial de néfrons. Nas formas refratárias, a terapia renal substitutiva pode ser considerada, embora essas tecnologias – apesar de serem muito eficazes na remoção de volume – não tenham demonstrado melhorar os resultados^{71,72}.

Os tratamentos descongestivos devem ser continuados até que a euvolemia seja alcançada e os medicamentos sejam trocados para a forma oral. A terapia com diuréticos de alça deve então ser reduzida para a dose mais baixa que possa manter a euvolemia⁵⁶. A quantificação do excesso de líquidos e a determinação da euvolemia podem ser um desafio na prática clínica e exigir uma abordagem multimodal, incluindo sintomas; sinais clínicos; exames de imagem, (como ecocardiografia, radiografia de tórax e ultrassonografia pulmonar; e biomarcadores⁴⁶.

8.4 TERAPIA ABRANGENTE

Tratamentos específicos para a doença cardíaca subjacente e os fatores precipitantes devem ser implementados durante a hospitalização. A revascularização miocárdica e o tratamento antimicrobiano, por exemplo, não devem ser adiados quando a ICA é precipitada por isquemia miocárdica ou infecção, respectivamente. Com base nas comorbidades identificadas durante a avaliação e o tratamento inicial, é necessário antever a necessidade de medicamentos para algumas formas específicas de IC, como IC associada à amiloidose; procedimentos cirúrgicos, incluindo doença valvular cardíaca; suporte circulatório mecânico, a exemplo do dispositivo de assistência VE; ou transplante cardíaco. Também é importante inscrever os pacientes em um programa multidisciplinar de gestão de cuidados de IC, promovendo a adesão à medicação, a titulação da terapêutica modificadora da doença, a reabilitação cardíaca, o tratamento de comorbidades subjacentes e o tempo de acompanhamento com a equipe de saúde⁵⁶.

8.5 GESTÃO DE LONGO PRAZO

8.5.1 Metas de gestão e gestão pré-alta

Pacientes que sobrevivem ao primeiro episódio de ICA apresentam risco aumentado de sofrer outro episódio. Assim, os objetivos de manejo incluem melhorar a sobrevida e reduzir o risco de readmissão hospitalar devido a episódios subsequentes de ICA. Garantir que a condição do indivíduo esteja suficientemente estabilizada para uma alta hospitalar segura é o elemento central da gestão pré-alta. Pacientes com ICA são considerados prontos para alta após atingirem descongestão adequada e função renal estável com terapia oral orientada pelas diretrizes⁵⁶. A congestão é a causa mais comum de readmissão por ICA, e a congestão persistente e a disfunção renal são marcadores conhecidos de mau prognóstico pós-alta⁷³.

Marcadores clínicos, como perda de peso e líquidos, e marcadores bioquímicos, incluindo os peptídeos natriuréticos, são usados como substitutos de congestão. Mas, como a descompensação da IC pode ocorrer devido ao acúmulo e à redistribuição de líquidos, esses biomarcadores não podem ser aplicados uniformemente em pacientes com ICA. Estudos demonstraram a utilidade dos peptídeos natriuréticos e das troponinas cardíacas na predição do risco de morte e readmissão por IC⁷⁴⁻⁷⁶.

Pacientes com ICA que apresentam níveis muito elevados de peptídeo natriurético antes da alta apresentam piores resultados clínicos, incluindo mortalidade e morbidade por todas as causas e cardiovasculares, do que pacientes com níveis mais baixos. Porém, os benefícios de atingir valores-alvo específicos de peptídeo natriurético antes da alta não foram demonstrados. Troponinas cardíacas anormalmente elevadas são muitas vezes detectadas em pacientes com ICA na ausência de isquemia miocárdica evidente e estão igualmente associadas a resultados desfavoráveis⁷⁵⁻⁷⁶.

Outro biomarcador de fibrose miocárdica, o receptor ST2 solúvel – também conhecido como receptor IL-1 tipo 1, uma proteína envolvida no processo de fibrose e hipertrofia miocárdica – tem sido correlacionado com a gravidade da doença e um mau prognóstico em pacientes com ICA⁷⁷. O ST2, juntamente com outros biomarcadores de estresse oxidativo, inflamação e remodelação, requer estudos mais aprofundados e permanece em exploração pré-clínica. No geral, definir e alcançar um descongestionamento satisfatório continua a ser o principal obstáculo na gestão da ICA⁷⁸.

Além do descongestionamento adequado, recomenda-se a implementação do tratamento médico dos fatores precipitantes para melhorar o resultado pós-alta. Em pacientes com ICFER, a terapia oral modificadora da doença para IC de acordo com as diretrizes para IC – consistindo em bloqueadores dos receptores β -adrenérgicos, inibidores da enzima de conversão da angiotensina ou inibidores do receptor da angiotensina-neprilisina e antagonistas dos receptores mineralocorticoides – deve ser continuada ou iniciada durante a hospitalização e gradualmente titulada, pois

está associada a melhores resultados. Em pacientes com IC FEp, recomenda-se o controle ideal das comorbidades e dos fatores precipitantes. Tratamentos adicionais, incluindo medicamentos apropriados para algumas formas específicas de IC ou procedimentos cirúrgicos, devem ser avaliados durante a internação⁵⁶.

Os pilares da gestão pré-alta, portanto, incluem garantir uma transição deliberada para cuidados ambulatoriais e criar um plano para avaliar e melhorar o prognóstico pós-alta. A coordenação de cuidados para pacientes com IC é complexa, pois médicos, pacientes, cuidadores e serviços auxiliares devem colaborar para titular a terapia farmacológica, monitorar o estado do volume de líquidos e eletrólitos, tratar comorbidades, iniciar mudanças no estilo de vida e estabelecer planos para adesão ao tratamento e cuidados de emergência^{56,78}.

8.6 GESTÃO PÓS-ALTA

Além da terapia médica supervisionada contínua, a gestão pós-alta deve gerar esforços para melhorar os sintomas e a qualidade de vida, retardar a progressão da doença e tentar fazer a triagem e o prognóstico, utilizando uma estrutura de avaliação de risco para prevenir a readmissão hospitalar e a morte. Geralmente, as ferramentas de prognóstico pós-alta são modelos de predição que levam em consideração diversas variáveis clínicas do paciente, como idade, sinais vitais durante a internação, dados laboratoriais e comorbidades e as relacionam com a mortalidade em 30 dias e em 1 ano. Independentemente do tempo considerado, os pacientes com ICA permanecem em risco persistentemente elevado de reinternação e morte⁷⁹.

Assim, a diretriz da ACCF/AHA para o manejo da IC recomenda o primeiro contato telefônico pós-alta dentro de 3 dias e uma consulta de acompanhamento 7–14 dias após a alta, e as diretrizes da ESC recomendam a primeira consulta ambulatorial de acompanhamento até 7 dias após a alta^{56,78}.

Apesar da complexidade dos fatores associados à reinternação por IC, a taxa de readmissão é usada para elucidar os fatores do paciente e do sistema de saúde que contribuem para a morbimortalidade relacionada à IC. Os fatores do sistema de saúde incluem, por exemplo, a qualidade dos cuidados prestados, o apoio transitório e a garantia de que a lista de medicamentos administrados seja precisa e atualizada, para facilitar ajustes na terapia sempre que o paciente seja internado, transferido ou tiver alta hospitalar⁷⁹.

Os médicos devem tentar identificar os pacientes com ICA com alto risco de readmissão, incorporando dados clínicos, laboratoriais, de imagem e hemodinâmicos em uma avaliação abrangente. As características clínicas na fase pós-alta incluem múltiplas comorbidades, como doença pulmonar obstrutiva crônica, anemia e doença renal crônica; pressão arterial sistólica baixa; frequência cardíaca elevada; ortopneia progressiva e distensão da veia

jugular. Os parâmetros laboratoriais preocupantes correspondem a sódio sérico baixo, nitrogênio ureico e creatinina sérica elevados, albumina sérica baixa e peptídeos natriuréticos elevados^{80,81}.

Além dos parâmetros ecocardiográficos usados para avaliar as pressões de enchimento biventricular, outras técnicas de imagem, como a ultrassonografia pulmonar e a avaliação ultrassonográfica no local de atendimento da complacência da veia jugular interna direita, têm se mostrado promissoras na previsão de reinternação por ICA em pacientes internados com ICA⁸². Também é importante uma avaliação clínica abrangente dos pacientes com ICA, com vigilância rigorosa dos sinais de descompensação, assim com intervenções direcionadas no descongestionamento e na educação do paciente na fase vulnerável pós-alta precoce⁸³.

Sensores implantáveis de pressão arterial pulmonar para monitorar o estado hemodinâmico e orientar a terapia podem reduzir o risco de hospitalização relacionada à IC em pacientes com ICFER e ICfEp, mas ainda existem questões sobre a verdadeira eficácia do dispositivo, decorrente de preocupações sobre possíveis vieses e má-conduta durante sua execução⁸⁴⁻⁸⁶. O atendimento remoto com uso de monitorização de impedância intratorácica tem sido associado a um risco aumentado de hospitalização relacionada à IC⁸⁷.

A prevenção da readmissão após uma hospitalização por ICA, portanto, continua a ser um desafio. A identificação confiável de pacientes de alto risco e de intervenções eficazes para reduzir o risco de reinternação tem sido difícil, pois ainda são necessários estudos de alta qualidade em coortes representativas de pacientes. Modelos inovadores de prestação de cuidados estão sendo cada vez mais investigados como ferramentas para melhorar os resultados pós-alta em pacientes com IC. O telemonitoramento, no entanto, não reduziu a readmissão por IC em grandes ensaios multicêntricos e multinacionais⁸⁸⁻⁹⁰. As abordagens de cuidados de transição centradas no paciente, que incluem educação estruturada, comunicação, cuidados clínicos e vigilância rigorosa, por sua vez, não melhoraram os resultados em comparação com os modelos de cuidados habituais⁸⁸.

REFERÊNCIAS

1. Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, et al. 2016 ACC/AHA/HFSA focused update on new pharmacological therapy for heart failure: an update of the 2013 ACCF/AHA Guideline for the Management of Heart Failure: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Failure Society of America. *J Am Coll Cardiol* 2016;68:1476-88.
2. Van Aelst LN, Arrigo M, Placido R, et al. Acutely decompensated heart failure with preserved and reduced ejection fraction present with comparable haemodynamic congestion. *Eur J Heart Fail* 2018;20:738-47.

3. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, 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;37:2129-200.
4. Gheorghiade M, Zannad F, Sopko G, Klein L, Pina IL, Konstam MA, et al. Acute heart failure syndromes: current state and framework for future research. *Circulation*. 2005;112(25):3958–68.
5. O'Connor CM, Stough WG, Gallup DS, Hasselblad V, Gheorghiade M. Demographics, clinical characteristics, and outcomes of patients hospitalized for decompensated heart failure: observations from the IMPACT-HF registry. *J Card Fail*. 2005;11(3):200–5.
6. Nieminen MS, Brutsaert D, Dickstein K, Drexler H, Follath F, Harjola VP, et al. EuroHeart Failure Survey II (EHFS II): a survey on hospitalized acute heart failure patients: description of population. *Eur Heart J*. 2006;27(22):2725–36.
7. Fonarow GC, Abraham WT, Albert NM, Stough WG, Gheorghiade M, Greenberg BH, et al. Factors identified as precipitating hospital admissions for heart failure and clinical outcomes: findings from OPTIMIZE-HF. *Arch Intern Med*. 2008;168(8):847–54.
8. Opasich C, Rapezzi C, Lucci D, Gorini M, Pozzar F, Zanelli E, et al. Precipitating factors and decision-making processes of short-term worsening heart failure despite “optimal” treatment (from the INCHF Registry). *Am J Cardiol*. 2001;88(4):382–7.
9. Adams KF Jr, Fonarow GC, Emerman CL, TH LJ, Costanzo MR, Abraham WT, et al. Characteristics and outcomes of patients hospitalized for heart failure in the United States: rationale, design, and preliminary observations from the first 100,000 cases in the Acute Decompensated Heart Failure National Registry (ADHERE). *Am Heart J*. 2005;149(2):209–16.
10. O'Connor CM, Abraham WT, Albert NM, Clare R, Gattis Stough W, Gheorghiade M, et al. Predictors of mortality after discharge in patients hospitalized with heart failure: an analysis from the Organized Program to Initiate Lifesaving Treatment in Hospitalized Patients with Heart Failure (OPTIMIZE-HF). *Am Heart J*. 2008;156(4):662–73. doi:10.1016/j.ahj.2008.04.030.

11. Cleland JG, Swedberg K, Follath F, Komajda M, Cohen-Solal A, Aguilar JC, et al. The EuroHeart Failure survey programme—a survey on the quality of care among patients with heart failure in Europe. Part 1: patient characteristics and diagnosis. *Eur Heart J*. 2003;24(5):442–63.
12. Komajda M, Follath F, Swedberg K, Cleland J, Aguilar JC, Cohen-Solal A, et al. The EuroHeart Failure Survey programme—a survey on the quality of care among patients with heart failure in Europe. Part 2: treatment. *Eur Heart J*. 2003;24(5):464–74.
13. Maggioni AP, Dahlstrom U, Filippatos G, Chioncel O, Crespo Leiro M, Drozd J, et al. EURObservational Research Programme: regional differences and 1-year follow-up results of the Heart Failure Pilot Survey (ESC-HF Pilot). *Eur J Heart Fail*. 2013;15(7):808–17.
14. Follath F, Yilmaz MB, Delgado JF, Parissis JT, Porcher R, Gayat E, et al. Clinical presentation, management and outcomes in the Acute Heart Failure Global Survey of Standard Treatment (ALARM-HF). *Intensive Care Med*. 2011;37(4):619–26.
15. Ponikowski P, Jankowska EA. Pathogenesis and clinical presentation of acute heart failure. *Rev Esp Cardiol*. 2015;68(4):331–7.
16. Nieminen MS, Bohm M, Cowie MR, Drexler H, Filippatos GS, Jondeau G, et al. Executive summary of the guidelines on the diagnosis and treatment of acute heart failure: the Task Force on Acute Heart Failure of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J*. 2005;26(4):384–416.
17. von Haehling S, Lainscak M, Springer J, Anker SD. Cardiac cachexia: a systematic overview. *Pharmacol Ther*. 2009;121(3):227–52.
18. Arrigo M, Parissis JT, Akiyama E, Mebazaa A. Understanding acute heart failure: pathophysiology and diagnosis. *Eur Heart J Suppl*. 2016;18:G11–G18.
19. Shah AM. Ventricular remodeling in heart failure with preserved ejection fraction. *Curr Heart Fail Rep*. 2013;10:341–349.
20. Wang M, Shah AM. Age-associated pro-inflammatory remodeling and functional phenotype in the heart and large arteries. *J Mol Cell Cardiol*. 2015;83:101–111.
21. Zile MR, et al. Transition from chronic compensated to acute decompensated heart failure: pathophysiological insights obtained from continuous monitoring of intracardiac pressures. *Circulation*. 2008;118:1433–1441.

22. Miller WL, Mullan BP. Understanding the heterogeneity in volume overload and fluid distribution in decompensated heart failure is key to optimal volume management: role for blood volume quantitation. *JACC Heart Fail.* 2014;2:298–305.
23. Kaye DM, et al. Neurochemical evidence of cardiac sympathetic activation and increased central nervous system norepinephrine turnover in severe congestive heart failure. *J Am Coll Cardiol.* 1994;23:570–578.
24. Fallick C, Sobotka PA, Dunlap ME. Sympathetically mediated changes in capacitance: redistribution of the venous reservoir as a cause of decompensation. *Circ Heart Fail.* 2011;4:669–675.
25. Chaudhry SI, Wang Y, Concato J, Gill TM, Krumholz HM. Patterns of weight change preceding hospitalization for heart failure. *Circulation.* 2007;116:1549–1554.
26. Nijst P, et al. The pathophysiological role of interstitial sodium in heart failure. *J Am Coll Cardiol.* 2015;65:378–388.
27. Titze J, et al. Glycosaminoglycan polymerization may enable osmotically inactive Na⁺ storage in the skin. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2004;287:H203–H208.
28. Guyton AC. Interstitial fluid pressure. II. Pressure-volume curves of interstitial space. *Circ Res.* 1965;16:452–460.
29. Hartupee J, Mann DL. Neurohormonal activation in heart failure with reduced ejection fraction. *Nat Rev Cardiol.* 2017;14:30–38.
30. Mullens W, Verbrugge FH, Nijst P, Tang WHW. Renal sodium avidity in heart failure: from pathophysiology to treatment strategies. *Eur Heart J.* 2017;38:1872–1882.
31. Mullens W, et al. Importance of venous congestion for worsening of renal function in advanced decompensated heart failure. *J Am Coll Cardiol.* 2009;53:589–596.
32. Nijst P, Martens P, Dupont M, Tang WHW, Mullens W. Intrarenal flow alterations during transition from euvolemia to intravascular volume expansion in heart failure patients. *JACC Heart Fail.* 2017;5:672–681.

33. Cotter G, et al. Fluid overload in acute heart failure – re-distribution and other mechanisms beyond fluid accumulation. *Eur J Heart Fail.* 2008;10:165–169.
34. Verbrugge FH, et al. Abdominal contributions to cardiorenal dysfunction in congestive heart failure. *J Am Coll Cardiol.* 2013;62:485–495.
35. Chaudhry SI, Wang Y, Concato J, Gill TM, Krumholz HM. Patterns of weight change preceding hospitalization for heart failure. *Circulation.* 2007;116:1549–1554.
36. Arrigo M, et al. Precipitating factors and 90-day outcome of acute heart failure: a report from the intercontinental GREAT registry. *Eur J Heart Fail.* 2017;19:201–208.
37. Miró Ò, et al. Time-pattern of adverse outcomes after an infection-triggered acute heart failure decompensation and the influence of early antibiotic administration and hospitalisation: results of the PAPRICA-3 study. *Clin Res Cardiol.* 2020;109:34–45.
38. Parrinello G, et al. Water and sodium in heart failure: a spotlight on congestion. *Heart Fail Rev.* 2015;20:13–24.
39. Volpe M, Carnovali M, Mastromarino V. The natriuretic peptides system in the pathophysiology of heart failure: from molecular basis to treatment. *Clin Sci.* 2016;130:57–77.
40. MacIver DH, Adeniran I, MacIver IR, Revell A, Zhang H. Physiological mechanisms of pulmonary hypertension. *Am Heart J.* 2016;180:1–11.
41. Houston BA, et al. Relation of lymphangiogenic factor vascular endothelial growth factor-D to elevated pulmonary artery wedge pressure. *Am J Cardiol.* 2019;124:756–762.
42. Ware LB, Matthay MA. Clinical practice. Acute pulmonary edema. *N Engl J Med.* 2005;353:2788–2796.
43. Mentz RJ, O'Connor CM. Pathophysiology and clinical evaluation of acute heart failure. *Nat Rev Cardiol.* 2015;13:28–35.

44. Braam B, Cupples WA, Joles JA, Gaillard C. Systemic arterial and venous determinants of renal hemodynamics in congestive heart failure. *Heart Fail Rev.* 2012;17:161–175.
45. Legrand M, Mebazaa A, Ronco C, Januzzi JL. When cardiac failure, kidney dysfunction, and kidney injury intersect in acute conditions: the case of cardiorenal syndrome. *Crit Care Med.* 2014;42:2109–2117.
46. Mullens W, et al. The use of diuretics in heart failure with congestion - a position statement from the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *Eur J Heart Fail.* 2019;21:137–155.
47. Metra M, et al. Is worsening renal function an ominous prognostic sign in patients with acute heart failure? The role of congestion and its interaction with renal function. *Circ Heart Fail.* 2012;5:54–62.
48. Møller S, Bernardi M. Interactions of the heart and the liver. *Eur Heart J.* 2013;34:2804–2811.
49. Rogler G, Rosano G. The heart and the gut. *Eur Heart J.* 2014;35:426–430.
50. Valentova M, et al. Intestinal congestion and right ventricular dysfunction: a link with appetite loss, inflammation, and cachexia in chronic heart failure. *Eur Heart J.* 2016;37:1684–1691.
51. Colombo PC, et al. Venous congestion, endothelial and neurohormonal activation in acute decompensated heart failure: cause or effect? *Curr Heart Fail Rep.* 2015;12:215–222.
52. McMurray JJV, et al. Angiotensin–neprilysin inhibition versus enalapril in heart failure. *N Engl J Med.* 2014;371:993–1004.
53. McMurray JJV, et al. Dapagliflozin in patients with heart failure and reduced ejection fraction. *N Engl J Med.* 2019;381:1995–2008.
54. Van de Werf F, et al. Diastolic properties of the left ventricle in normal adults and in patients with third heart sounds. *Circulation.* 1984;69:1070–1078.

55. Mebazaa A, et al. Recommendations on pre-hospital & early hospital management of acute heart failure: a consensus paper from the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology, the European Society of Emergency Medicine and the Society of Academic Emergency Medicine. *Eur J Heart Fail.* 2015;17:544–558.
56. Ponikowski P, et al. 2016 ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur J Heart Fail.* 2016;18:891–975.
57. Fonarow GC, et al. Risk stratification for in-hospital mortality in acutely decompensated heart failure: classification and regression tree analysis. *JAMA.* 2005;293:572–580.
58. Peterson PN, et al. A validated risk score for in-hospital mortality in patients with heart failure from the American Heart Association Get With the Guidelines program. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes.* 2010;3:25–32.
59. Miró Ò, et al. Predicting 30-day mortality for patients with acute heart failure in the emergency department: a cohort study. *Ann Intern Med.* 2017;167:698–705.
60. Gheorghiade M, et al. Assessing and grading congestion in acute heart failure: a scientific statement from the Acute Heart Failure Committee of the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology and endorsed by the European Society of Intensive Care Medicine. *Eur J Heart Fail.* 2010;12:423–433.
61. McCullough PA, et al. B-type natriuretic peptide and clinical judgment in emergency diagnosis of heart failure: analysis from Breathing Not Properly (BNP) multinational study. *Circulation.* 2002;106:416–422.
62. Platz E, et al. Detection and prognostic value of pulmonary congestion by lung ultrasound in ambulatory heart failure patients. *Eur Heart J.* 2016;37:1244–1251.
63. Aras MA, Teerlink JR. Lung ultrasound: a ‘B-line’ to the prediction of decompensated heart failure. *Eur Heart J.* 2016;37:1252–1254.

64. Mebazaa A, et al. Acute heart failure and cardiogenic shock: a multidisciplinary practical guidance. *Intensive Care Med.* 2015;41:912–915.
65. Matsue Y, et al. Time-to-furosemide treatment and mortality in patients hospitalized with acute heart failure. *J Am Coll Cardiol.* 2017;69:3042–3051.
66. Plaisance P, Pirracchio R, Berton C, Vicaut E, Payen D. A randomized study of out-of-hospital continuous positive airway pressure for acute cardiogenic pulmonary oedema: physiological and clinical effects. *Eur Heart J.* 2007;28:2895–2901.
67. Arrigo M, Mebazaa A. Understanding the differences among inotropes. *Intensive Care Med.* 2015;41:912–915.
68. Butler J, Gheorghiade M, Metra M. Moving away from symptoms-based heart failure treatment: misperceptions and real risks for patients with heart failure. *Eur J Heart Fail.* 2016;18:350–352.
69. Kula AJ, et al. Influence of titration of neurohormonal antagonists and blood pressure reduction on renal function and decongestion in decompensated heart failure. *Circ Heart Fail.* 2016;9:e002333.
70. Brinkley DM, et al. Spot urine sodium as triage for effective diuretic infusion in an ambulatory heart failure unit. *J Card Fail.* 2018;24:349–354.
71. Costanzo MR, et al. Extracorporeal ultrafiltration for fluid overload in heart failure. *J Am Coll Cardiol.* 2017;69:2428–2445.
72. Bart BA, et al. Ultrafiltration in decompensated heart failure with cardiorenal syndrome. *N Engl J Med.* 2012;367:2296–2304.
73. Harjola V-P, et al. Organ dysfunction, injury and failure in acute heart failure: from pathophysiology to diagnosis and management. A review on behalf of the Acute Heart Failure Committee of the Heart Failure Association (HFA) of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur J Heart Fail.* 2017;19:821–836.
74. Peacock WF, et al. Cardiac troponin and outcome in acute heart failure. *N Engl J Med.* 2008;358:2117–2126.

75. Logeart D, et al. Predischarge B-type natriuretic peptide assay for identifying patients at high risk of re-admission after decompensated heart failure. *J Am Coll Cardiol.* 2004;43:635–641.
76. Yancy CW, et al. 2017 ACC/AHA/HFSA focused update of the 2013 ACCF/AHA guideline for the management of heart failure: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Failure Society of America. *Circulation.* 2017;136:e137–e161.
77. Rehman SU, Mueller T, Januzzi JL. Characteristics of the novel interleukin family biomarker ST2 in patients with acute heart failure. *J Am Coll Cardiol.* 2008;52:1458–1465.
78. Yancy CW, et al. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of heart failure: executive summary: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on practice guidelines. *J Am Coll Cardiol.* 2013;62:1495–1539.
79. Passantino A, Monitillo F, Iacoviello M, Scrutinio D. Predicting mortality in patients with acute heart failure: role of risk scores. *World J Cardiol.* 2015;7:902–911.
80. Grodin JL, et al. Prognostic implications of changes in amino-terminal Pro-B-type natriuretic peptide in acute decompensated heart failure: insights from ASCEND-HF. *J Card Fail.* 2019;25:703–711.
81. Mueller C, et al. Heart Failure Association of the European Society of Cardiology practical guidance on the use of natriuretic peptide concentrations. *Eur J Heart Fail.* 2019;21:715–731.
82. Platz E, et al. Lung ultrasound in acute heart failure: prevalence of pulmonary congestion and short- and long-term outcomes. *JACC Heart Fail.* 2019;7:849–858.
83. Palazzuoli A, et al. Early readmission for heart failure: an avoidable or ineluctable debacle? *Int J Cardiol.* 2019;277:186–195.

84. Adamson PB, et al. Wireless pulmonary artery pressure monitoring guides management to reduce decompensation in heart failure with preserved ejection fraction. *Circ Heart Fail*. 2014;7:935–944.
85. Givertz MM, et al. Pulmonary artery pressure guided management of patients with heart failure and reduced ejection fraction. *J Am Coll Cardiol*. 2017;70:1875–1886.
86. Krahnke JS, et al. Heart failure and respiratory hospitalizations are reduced in patients with heart failure and chronic obstructive pulmonary disease with the use of an implantable pulmonary artery pressure monitoring device. *J Card Fail*. 2015;21:240–249.
87. Van Veldhuisen DJ, et al. Intrathoracic impedance monitoring, audible patient alerts, and outcome in patients with heart failure. *Circulation*. 2011;124:1719–1726.
88. Van Veldhuisen DJ, et al. Intrathoracic impedance monitoring, audible patient alerts, and outcome in patients with heart failure. *Circulation*. 2011;124:1719–1726.
89. Chaudhry SI, et al. Telemonitoring in patients with heart failure. *N Engl J Med*. 2010;363:2301–2309.
90. Jayaram NM, et al. Impact of telemonitoring on health status. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2017;10:e004148.
91. Van Spall HGC, et al. Effect of patient-centered transitional care services on clinical outcomes in patients hospitalized for heart failure: the PACT-HF randomized clinical trial. *JAMA*. 2019;321:753–761.

CAPÍTULO 16

A IMPORTÂNCIA DA ABORDAGEM CLÍNICA E TERAPÊUTICA PARA MANEJO E TRATAMENTO DA INSUFICIÊNCIA CARDÍACA AVANÇADA

Authyiolla Lopes Montenegro Andreatta Lemos;
Bertha de Queiroz Camillo;
Elane Cristina Magalhães Alves;
Laís Ferreira Carrijo;
Levi de Albuquerque Lopes Cavalcante;
Marcos Vinicius Alves Vieira;
Maria Sílvia da Fonseca e Silva Levy;
Murilo Adolfo Fernandes

RESUMO

A insuficiência cardíaca (IC) é uma das principais causas de mortalidade, hospitalizações e redução da qualidade de vida e de encargos para o sistema de saúde. O aumento da prevalência e a melhoria da sobrevivência da IC, assim como o envelhecimento da população, têm levado a um aumento do número de pacientes que evoluem para um estado avançado de IC. Isso representa um desafio para o tratamento clínico, uma vez que esses pacientes geralmente apresentam sintomas graves e qualidade de vida marcadamente prejudicada, se tornam menos responsivos ou não toleram terapias baseadas em evidências, correm alto risco de hospitalizações de curto prazo e morte. Os resultados permanecem ruins em pacientes não adequados para suporte circulatório mecânico (SCM) de longo prazo ou transplante cardíaco. Além disso, apenas uma proporção limitada de pacientes com IC avançada precisa ser selecionada para terapias avançadas.

PALAVRAS-CHAVE: Insuficiência cardíaca; Transplante de coração; Dispositivos de Terapia de ressincronização cardíaca; Diuréticos; Cuidados paliativos

1. EPIDEMIOLOGIA

A insuficiência cardíaca (IC) afeta 6,2 milhões de adultos americanos, com uma incidência de cerca de 21 pessoas a 1.000 habitantes após os 65 anos de idade. As projeções estimam que, até 2030, mais de 8 milhões de pessoas com mais de 18 anos serão afetadas pela IC. Estimar a prevalência da IC avançada continua sendo um desafio epidemiológico, resultante da

incidência relativamente baixa da doença e da dependência da definição de uma série de terapias em evolução^{1,2}.

Há mais de uma década, uma análise transversal de base populacional sugeria que a IC avançada afetava 0,2% da população – quase 13 mil pessoas –, enquanto os dados do registro Acute Decompensated Heart Failure National Registry Longitudinal Module (ADHERE LM) indicava uma prevalência próxima de 5% entre pacientes hospitalizados, quase 23.000 indivíduos^{3,4}. Porém, com o aumento dos casos mundiais da IC, a doença avançada irá, sem dúvida, crescer em paralelo. Para se ter uma ideia, somente em 2016, mais de 3.000 pacientes foram tratados com um dispositivo de assistência ventricular esquerda (LVAD) e mais de 3.000 receberam transplantes cardíacos nos Estados Unidos, com mais 3.500 pessoas aguardando transplante^{7,8}.

2. DEFINIÇÃO

Vários sistemas de classificação foram desenvolvidos para caracterizar pacientes com IC e definir aqueles com doença avançada. A classe funcional IV da New York Heart Association (NYHA), por exemplo, considera aqueles com sintomas em repouso e qualquer atividade física. Em 2001, o American College of Cardiology e a American Heart Association (ACC/AHA) passaram a descrever pacientes em estágio D como aqueles que necessitam de intervenções especializadas devido a sintomas refratários, apesar da terapia médica máxima⁹. O sistema de classificação do Interagency Registry for Mechanically Assisted Circulation (INTERMACS), por sua vez, foi desenvolvido para estratificar o risco de pacientes com IC avançada para melhor definir o prognóstico e a urgência da intervenção¹⁰.

Estes sistemas de classificação podem ser usados em paralelo para definir com mais precisão onde um paciente individual se encontra no espectro dessa doença progressiva. As sociedades profissionais também publicaram definições de consenso para melhorar a identificação precoce e o tratamento de pacientes que dependem de combinações de sintomas, dados objetivos e intervenções terapêuticas^{9,10}.

O curso clínico altamente imprevisível da IC pode desafiar até mesmo o profissional mais experiente a identificar corretamente o momento ideal de encaminhamento para um especialista em IC. Enquanto alguns casos são abruptos e óbvios, outros estão relacionados com doenças progressivas, que evoluem sutilmente ao longo do tempo. A adição de medidas objetivas de desempenho no exercício, qualidade de vida, estrutura e função cardíaca, biomarcadores e avaliações laboratoriais e carga de arritmia são úteis na avaliação contínua de pacientes com IC crônica e podem servir como complementos importantes para evitar a sensação de estabilidade clínica. O consenso apoia o conceito de encaminhamento precoce para evitar a debilitação e a disfunção de órgãos-alvo que acompanham a IC avançada prolongada, podendo impedir a candidatura a terapias avançadas^{11,12}.

2_Fisiopatologia

A avaliação das propriedades do fluxo da bomba sistólica e diastólica do ventrículo esquerdo é fundamental para compreender a progressão da IC, os efeitos dos medicamentos recomendados e a necessidade de terapias para IC avançada. No modelo mais frequente de progressão da doença, um paciente com distúrbios estruturais (estágio B da classificação AHA/ACC) apresenta uma redução na fração de ejeção (FE) devido principalmente a um aumento no volume diastólico final (VDF), apesar de um volume sistólico (VS) geralmente normal. As terapias recomendadas nesta fase se concentram na prevenção do crescimento do EDV e no favorecimento da remodelação reversa – inibidores da ECA, betabloqueadores, antagonistas dos receptores minerais¹¹.

Pacientes com sintomas de IC (estágio C da classificação AHA/ACC) apresentam elevação evidente do VDF com aumento da pressão diastólica final (PDF) do ventrículo esquerdo e das pressões pulmonares, progredindo para disfunção cardíaca direita e congestão venosa sistêmica, o que explica o avanço da limitação do exercício. O marco dessa etapa depende dos diuréticos, capazes de reduzir os volumes circulantes. Porém, na fase aguda, os pacientes podem se beneficiar do uso de vasodilatadores, dopamina em baixas doses ou ultrafiltração (UF), variando de acordo com o quadro clínico¹¹.

A terapia crônica de pacientes sintomáticos de IC pode ser melhorada com a dependência de medicamentos que favorecem a remodelação cardíaca e a hemodinâmica. Sacubitril/valsartana, por exemplo, demonstrou reduzir o enchimento e as pressões pulmonares também em pacientes com disfunção cardíaca grave¹³. A redução da pressão de cunha do ventrículo esquerdo está documentada após a introdução do SGLT2i no tratamento da IC¹⁴.

A principal característica predominante em pacientes com IC avançada é a redução do VS, muitas vezes acompanhada de maior dilatação do VÉ, características que progridem com o continuum da doença e muitas vezes são associadas à regurgitação mitral, o que agrava a sobrecarga de volume, dilatação ventricular e redução do VS. Esse padrão explica a baixa eficácia da GDMT e dos diuréticos nesse fenótipo, justificando o uso de terapias avançadas como inotrópicos, MCS ou transplante cardíaco (HTx), quando possível^{15,16}.

3. ABORDAGEM CLÍNICA

Os pacientes devem ser submetidos a uma avaliação completa para excluir causas reversíveis de IC e garantir o tratamento com terapia médica orientada por diretrizes e máxima tolerada⁹. Testes para isquemia em pacientes selecionados, tratamento cirúrgico ou percutâneo de doença valvular, tratamento de arritmias atriais e ventriculares – incluindo alta carga

de contração ventricular prematura –, avaliação de outras condições sistêmicas, como doenças da tireoide e sarcoidose, e teste de abstinência de abuso de substâncias podem identificar pacientes cuja função cardíaca nativa melhorará suficientemente. Além dos antagonistas da renina-angiotensina, betabloqueadores e antagonistas da aldosterona, os inibidores do receptor da angiotensina-neprilisina são agora recomendados rotineiramente em pacientes com sintomas crônicos de IC classe funcional II/III da NYHA e pressão arterial adequada, embora sua eficácia e segurança ainda não tenham sido comprovadas em pacientes com IC avançada¹⁷.

A terapia de ressincronização cardíaca também pode melhorar os sintomas, a capacidade de exercício, a remodelação reversa e a fração de ejeção em pacientes adequadamente selecionados. Para aqueles com regurgitação mitral secundária moderada a grave, o reparo da válvula mitral transcatereter parece melhorar a sobrevida e a ausência de hospitalizações por IC^{18,19}. A consideração da candidatura para terapias avançadas de IC é apropriada para pacientes com disfunção ventricular residual e sintomas limitantes, apesar das tentativas agressivas de otimização médica, elétrica e mecânica⁹.

Na ausência de contraindicações para terapias avançadas, o paciente deve ser submetido a avaliação da estabilidade clínica e hemodinâmica, perfusão sistêmica e função de órgãos-alvo. A evidência de choque ou disfunção renal/hepática rapidamente progressiva deve levar ao encaminhamento urgente para um centro especializado em IC¹².

Para pacientes com IC crônica, a investigação inicial deve envolver a identificação e o tratamento de causas reversíveis de cardiomiopatia. Uma vez que esses aspectos tenham sido excluídos – ou não tenha havido melhora clínica apesar da correção desses processos –, a terapia médica orientada pelas diretrizes e a terapia com dispositivos devem ser otimizadas. Caso ocorra piora da função do órgão-alvo ou choque, os pacientes devem ser transferidos para um centro especializado e avaliados para terapias avançadas. Os cuidados paliativos devem estar envolvidos com todos os pacientes suficientemente doentes para se qualificarem para terapias avançadas, sejam ou não candidatos a dispositivo de assistência ventricular ou transplante^{9,12}.

O teste de esforço cardiopulmonar pode ser o teste de estratificação de risco mais importante em pacientes com IC avançada²⁰. As diretrizes da International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT) apoiam a avaliação do transplante naqueles com VO₂ máx <12 ml/kg/min (<14 ml/kg/min se houver intolerância ao betabloqueador) ou <50% do valor previsto^{21,22}. Além do VO₂ de pico, pacientes com equivalente ventilatório de dióxido de carbono (VE/Vco₂) >35 têm um prognóstico ruim e devem ser considerados para terapias avançadas²². Outra métrica comumente usada é a distância percorrida em 6 minutos, considerada uma medida da capacidade funcional que reflete o desempenho do exercício e a capacidade do paciente de realizar as atividades da vida diária. A distância percorrida em 6 min está

altamente correlacionada com o VO₂ pico e seu impacto na sobrevivência^{23,24}.

O cateterismo cardíaco direito é um componente crítico da avaliação e manejo de pacientes em choque cardiogênico e aqueles avaliados para terapias avançadas^{25,26}. A hemodinâmica invasiva pode ser útil para informar a tomada de decisão em relação à farmacoterapia específica, assim como as terapias avançadas duráveis para IC, fornecendo avaliação da pressão de enchimento cardíaco do lado esquerdo e direito, presença de hipertensão pulmonar, débito cardíaco e medidas de desempenho do ventrículo direito (VD)^{27,28}.

A capacidade de otimizar as pressões de enchimento demonstrou ser um poderoso preditor de resultados – até mesmo em maior grau do que o débito cardíaco sozinho²⁹. Em um ensaio randomizado e controlado de um dispositivo implantável de monitoramento ambulatorial da pressão arterial pulmonar, que orientou a terapia médica direcionada em pacientes com IC classe funcional III da NYHA, os pacientes tratados com monitoramento hemodinâmico apresentaram uma redução significativa na hospitalização por IC descompensada³⁰. Os pacientes no grupo de tratamento também tiveram pressões arteriais pulmonares significativamente mais baixas, mais dias fora do hospital e melhorias na qualidade de vida em comparação com os controles³¹.

A insuficiência do VD é comum na IC avançada e está associada ao aumento da mortalidade³². A disfunção do VD associada à hipertensão pulmonar, por sua vez, acarreta um mau prognóstico³³. Em pacientes selecionados para LVAD durável, a disfunção pré-implantação do VD pode representar uma contraindicação relativa ou absoluta, pois a insuficiência pós-operatória precoce do VD está associada a morbidade e mortalidade excessivas, sendo a otimização das pressões de enchimento do lado direito e do desempenho do VD é relevante para resultados bem-sucedidos³⁴.

A hipertensão pulmonar também representa uma possível barreira ao transplante cardíaco, com uma resistência vascular pulmonar de >3 a 4 unidades de Woods sendo associada ao aumento do risco de mortalidade pós-transplante³⁵. Se houver hipertensão pulmonar proibitiva, o tratamento com LVAD como ponte para o transplante cardíaco, em combinação com vasodilatadores pulmonares, pode normalizar a hipertensão pulmonar refratária ao medicamento e parece ter resultados pós-transplante aceitáveis³⁶.

4. ABORDAGENS TERAPÊUTICAS

Pacientes com IC avançada frequentemente necessitam de terapia farmacológica ou de um suporte circulatório mecânico (SCM) temporário enquanto aguardam um SCM de longo prazo ou um transplante cardíaco. Para IC com fração de ejeção reduzida (ICFER), o tratamento envolve o início e a manutenção de terapia médica orientada por diretrizes,

incluindo medicamentos, como inibidores da enzima conversora de angiotensina/antagonistas do receptor de angiotensina ou inibidores do receptor de angiotensina-neprilisina (ARNIs), antagonistas dos receptores mineralocorticoides, betabloqueadores e inibidores do cotransportador sódio-glicose 2 (SGLT2). Caso os pacientes apresentem piora dos sintomas de IC ou declínio progressivo apesar da manutenção terapêutica³⁷, as seguintes estratégias de tratamento para IC avançada devem ser consideradas:

4.1 TERAPIAS MEDICAMENTOSAS

4.1.1 Inotrópicos

Na IC aguda descompensada, os agentes inotrópicos podem ter efeito positivo nos parâmetros hemodinâmicos, reduzindo a congestão, aumentando o débito cardíaco e melhorando a perfusão periférica. O uso de agentes inotrópicos tradicionais também pode levar à isquemia miocárdica ou taquiarritmias e estimular o curso clínico da doença³⁸. Apesar dos riscos potenciais associados aos agentes inotrópicos, eles podem ser administrados a um subgrupo de pacientes com IC que não respondem a outras terapias e apresentam hipoperfusão de órgãos-alvo¹¹.

Em pacientes com choque cardiogênico, a noradrenalina é preferida à epinefrina³⁹ ou dopamina⁴⁰, enquanto a milrinona e a dobutamina demonstram resultados comparáveis aos inotrópicos com base em estudos recentes^{41,42}. O sensibilizador de cálcio levosimendana pode ser considerado para pacientes com IC aguda descompensada em uso de betabloqueadores, pois seu mecanismo de ação difere do desempenhado pela dobutamina⁴³. Meta-análises mostraram que o levosimendan em pacientes com IC avançada melhora a sobrevida e reduz as taxas de readmissão hospitalar^{44,45}.

A decisão de usar infusões contínuas de inotrópicos em ambiente domiciliar ou uma terapia de transição para facilitar a candidatura de um paciente a terapias avançadas, como SCM, deve ser baseada em uma abordagem individualizada após uma discussão cuidadosa com o paciente e sua família. Normalmente, esse tratamento é indicado para pacientes com IC avançada que esgotaram todas as outras opções e têm uma expectativa de vida limitada. O monitoramento rigoroso é essencial para garantir o uso seguro e eficaz de inotrópicos nesses pacientes⁴⁶.

4.1.2 Diuréticos

A disfunção renal é uma comorbidade comum em pacientes com IC, e o curso clínico da IC avançada é frequentemente caracterizado por resistência diurética⁴⁷. Se a sobrecarga de volume persistir, apesar do uso de doses diuréticas estáveis, a dose do diurético de alça pode ser duplicada inicialmente, seguida pela administração de outros tipos de diuréticos, como tiazidas ou metolazona⁴⁸. Em pacientes com IC aguda descompensada, o

estudo Diuretic Optimization Strategies Evaluation (DOSE)⁴⁸ revelou que a infusão contínua de diuréticos de alça e o tratamento em bolus intermitente apresentaram resultados clínicos semelhantes. Em um pequeno estudo retrospectivo que investigou IC avançada refratária a medicamentos, a terapia de substituição renal intermitente foi associada a uma diminuição do risco de morte ou implantação de LVAD em comparação com a infusão contínua de inotrópicos⁴⁹.

Pacientes em choque cardiogênico correm risco de instabilidade hemodinâmica devido às alterações de fluidos que podem ocorrer durante a hemodiálise intermitente. A terapia de substituição renal contínua, que remove gradualmente líquidos e toxinas por meio da aplicação de uma força motriz veno-venosa usando uma bomba externa, é mais usada para terapia de substituição renal nesta população²⁶. Embora a terapia de substituição renal possa ser considerada para pacientes com resistência aos diuréticos, ainda há poucos dados conclusivos sobre seus resultados, por isso também requer tratamento individualizado¹⁵.

4.2 TERAPIAS DE DISPOSITIVOS

4.2.1 Terapia de ressincronização cardíaca

Embora a terapia de ressincronização cardíaca (TRC) seja útil e recomendada para pacientes com ICFER, existem dados limitados sobre sua eficácia em pacientes com IC avançada – como, por exemplo, classe IV da NYHA –, representando menos de 10% dos casos. No estudo randomizado e controlado Comparison of Medical Therapy, Pacing, and Defibrillation in HF (COMPANION)⁵¹, que incluiu pacientes com classe III a IV da NYHA e QRS de 120 ms ou superior, tanto o TRC com marca-passo (TRC-P) quanto o desfibrilador (TRC-D) reduziram os desfechos primários de morte ou hospitalização em comparação com um grupo submetido somente aos protocolos clínicos e diretrizes terapêuticas (PCDT).

No subgrupo com classe IV ambulatorial da NYHA, a terapia com TRC-P e TRC-D atrasou os tempos de morte e hospitalização e tendeu a melhorar a sobrevida. O tempo até a morte súbita foi significativamente reduzido no grupo TRC-D, sugerindo que a TRC melhora os resultados em alguns pacientes com IC avançada, mas o benefício é menos certo em pacientes dependentes de inotrópicos⁵². Estudos observaram que pacientes com dilatação substancial do VE e menos dissincronia têm menores chances de remodelamento reverso e sobrevida após TRC. Embora atualmente não haja evidências suficientes para determinar se a implantação da TRC é apropriada para pacientes com IC avançada, qualquer decisão deve ser individualizada e baseada no objetivo geral⁵³.

Recentemente, a estimulação do ramo esquerdo (LBBP) foi introduzida como uma alternativa à estimulação biventricular convencional (BVP) para TRC. O LBBP estimula diretamente o ramo esquerdo, que, de

acordo com relatos, é mais promissora e adaptável do que a BVP^{54,55}. Técnicas de estimulação da área do ramo esquerdo (LBBAP) também foram desenvolvidas, incluindo estimulação septal do VE e LBBP, demonstrando semelhanças com a ativação fisiológica do VE^{56,57}. Porém, para pacientes com dissincronia elétrica grave na IC avançada, o LBBAP pode nem sempre proporcionar uma sincronização elétrica ideal. Por isso, o LBBAP em combinação com BVP (estimulação sequencial do VE) tem sido explorado como uma solução potencial para melhorar a sincronização e os resultados clínicos⁵⁶.

Recentemente, Jastrzebski et al⁵⁸ investigaram a TRC otimizada para LBBAP (LOT-CRT) em pacientes com TRC indicada ou que não responderam apenas ao BVP. O estudo incluiu pacientes com dissincronia grave e QRS largo (média de 181 ms) e os resultados mostraram que o LOT-CRT gerou maior estreitamento do QRS em comparação com o BVP ou o LBBAP isoladamente, indicando melhor sincronia elétrica nesta população específica. Além disso, o LOT-CRT apresentou mais remodelação reversa no VE e melhora da classe NYHA em comparação com BVP ou LBBAP isoladamente.

4.2.2 Desfibrilador cardioversor implementável

O CDI pode prevenir a morte súbita cardíaca (MSC). Por isso, é indicado para a prevenção primária da MSC na IC avançada. Porém, não melhora os sintomas nesta população. Em 2002, o Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial II (MADIT-II)⁵⁹ relatou que pacientes com infarto do miocárdio (IM) prévio e FEVE $\leq 30\%$ obtiveram benefícios de sobrevida com o CDI. Considerando que mais de 70% dos pacientes incluídos nesse estudo eram classe I-II da NYHA, os resultados não são diretamente aplicáveis à IC avançada.

No estudo Sudden Cardiac Death in HF (SCD-HeFT)⁶⁰, o uso de um CDI reduziu significativamente a mortalidade em comparação com a terapia com amiodarona. Mas, esse efeito não foi observado em pacientes com sintomas avançados. O ensaio Defibrillator Implantation in Patient with Noischemic Systolic HF (DANISH)⁶¹, por sua vez, incluiu pacientes com cardiomiopatia não isquêmica e FEVE $\leq 35\%$ com ou sem CDI; não houve diferenças significativas nas taxas de mortalidade a longo prazo entre os dois grupos. Reunidos, os dados publicados nesses estudos indicam que o papel dos CDI na IC avançada requer investigação mais aprofundada, uma vez que a introdução de novos medicamentos para IC, como ARNIs e inibidores de SGLT2, melhorou os resultados gerais desde que eles foram realizados⁵⁹⁻⁶¹.

4.2.3 Reparo da válvula mitral transcatereter borda a borda

Normalmente, a disfunção do VE afeta negativamente o fechamento da válvula mitral, levando ao fechamento assimétrico. A dilatação grave do

VE promove amarração simétrica em ambos folhetos da válvula, resultando em regurgitação mitral (RM), que reflete a gravidade da disfunção VE subjacente. A RM funcional com uma válvula estruturalmente normal é classificada como RM secundária⁶²⁻⁶⁴. Porém, evidências crescentes revelam que a disfunção assimétrica do folheto mitral pode ocorrer em pacientes com disfunção global do VE, pois não afeta necessariamente a câmara de maneira homogênea⁶².

Pacientes com RM desproporcional – com RM grave que não pode ser explicada pela gravidade da dilatação do VE – devem ser diferenciados daqueles com RM proporcional, pois não respondem satisfatoriamente às terapias médicas⁶⁵. O reparo transcaterter da válvula mitral borda a borda (TEER) para RM é a opção terapêutica no caso de sintomas persistentes após PCDT nesses pacientes⁶⁶. No estudo Cardiovascular Outcomes Assessment of the MitraClip Percutaneous Therapy for Heart Failure Patient with Functional Mitral Regurgitation (COAPT)⁶⁷, a maioria dos pacientes inscritos apresentava RM desproporcional, com apenas 10% dos pacientes com RM proporcional apresentando índice de volume diastólico final do VE $>96 \text{ mL/m}^2$ e área efetiva do orifício regurgitante $\leq 30 \text{ mm}^2$. Em uma análise *post hoc* deste estudo, o TEER foi acompanhado por uma redução significativa do risco de mortalidade por todas as causas e hospitalização por IC⁶².

A proporcionalidade da RM, porém, é uma estrutura conceitual. Por isso, selecionar pacientes apenas com base nessa hipótese ainda é questionável. Segundo dados recentes de registros europeus, pacientes com IC avançada que aguardavam transplante cardíaco – a maioria com RM proporcional – foram submetidos a TEER como estratégia ponte e dois terços deles deixaram de apresentar riscos de morte, transplante cardíaco urgente/implantação de LVAD, e hospitalização por IC⁶⁷. Ainda são necessárias evidências robustas para TEER na IC avançada, e o parecer médico continua sendo atualmente uma parte importante da decisão na maioria dos casos, juntamente com os parâmetros ecocardiográficos para RM⁶²⁻⁶⁷.

4.2.4 Suporte circulatório mecânico

O SCM pode ser classificado em dispositivos de curto e longo prazo para o manejo de pacientes com IC avançada ou choque cardiogênico²⁶. Atualmente não existem evidências suficientes para estabelecer o uso ideal de dispositivos SCM como intervenção terapêutica para pacientes com insuficiência circulatória. Os dados de suporte disponíveis são baseados, principalmente, em pequenos ensaios randomizados com desfechos hemodinâmicos ou estudos observacionais que demonstraram melhores taxas de sobrevida em pacientes selecionados em comparação com controles históricos e experiência clínica⁶⁸⁻⁷⁰. Para pacientes com choque cardiogênico, o registro INTERMACS mostrou que a mortalidade em 1 mês

para os perfis INTERMACS 1 e 2 atingiu 38%, e a mortalidade precoce após a implantação do MCS permaneceu muito alta^{71,73}.

4.2.5 Suporte circulatório mecânico de curto prazo

A SCM temporária – ou de curto prazo – pode ser realizada para diversos fins em pacientes com insuficiência circulatória e que apresentam instabilidade hemodinâmica, apesar da terapia médica completa. Pode ser usado durante alguns dias até algumas semanas, dependendo do estado clínico do indivíduo. É realizado como uma ponte para a recuperação (BTR) para aguardar a recuperação da função cardíaca. Quando a recuperação é improvável, pode ser realizada como uma estratégia de ponte para ponte (BTB) ou ponte para decisão (BTD) para SCM de longo prazo ou transplante cardíaco em pacientes com perfis INTERMACS 1 ou 2⁷⁴; ponte para transplante (BTT), quando o transplante cardíaco é urgentemente necessário; ou como uma estratégia de ponte para a candidatura (BTC), quando o transplante cardíaco não é imediatamente possível devido a contraindicações em outros órgãos, como disfunção cerebral¹⁵.

Os dispositivos SCM percutâneos temporários incluem os sistemas TandemHeart, Impella, entre outros. Embora a bomba de balão intra-aórtico (BIA) ainda esteja disponível, seu uso diminuiu depois que o estudo IABP-SHOCK II, que envolveu pacientes com choque cardiogênico relacionado ao IM, mostrou que o dispositivo não reduziu a mortalidade em comparação com aqueles sem suporte de BIA^{75,76}. A oxigenação por membrana extracorpórea (ECMO) veno-arterial, por sua vez, apoia os sistemas cardiovascular e respiratório, sendo frequentemente usada para tratar a insuficiência circulatória⁷⁷.

Devido ao acesso periférico utilizado, suas complicações potenciais incluem dano isquêmico aos membros, infecção, tromboembolismo, acidente vascular cerebral, sangramento e hemólise⁷⁷. A inserção periférica geralmente resulta em aumento da pós-carga do VE, o que pode causar descarga insuficiente do VE. Várias técnicas podem ser usadas para solucionar essa questão, incluindo ECMO em conjunto com BIA, septostomia atrial, suporte Impella e outras técnicas de ventilação que resultem em decompressão ventricular mais adequada^{26,78}.

Embora o acesso periférico seja um método comum, a ECMO central pode utilizar vários locais de canulação arterial. A ECMO veno-arterial central, por exemplo, pode ser realizada por meio de artérias inominada, axilar ou subclávia, ou mesmo da aorta ascendente⁷⁹⁻⁸¹. A realização da ECMO por meio de uma abordagem central apresenta diversas vantagens em relação à ECMO periférica. Por exemplo, uma cânula venosa pode ser introduzida diretamente no átrio esquerdo para descomprimir o VE de maneira ideal; útil quando há alto risco de isquemia distal do membro devido à má vascularização periférica; e capaz de promover a mobilidade do paciente e, teoricamente, diminuir o risco de hipoperfusão cerebral e trombose da raiz da

aorta. Embora sejam necessárias mais evidências, a ECMO central é uma opção ao considerar MCS para BTC ou BTT, dependendo da condição do paciente⁸².

4.2.6 Suporte circulatório mecânico de longo prazo

Em pacientes específicos, o SCM de longo prazo (durável) é recomendado quando a terapia médica otimizada ao máximo é insuficiente ou quando o SCM de curto prazo não resultou em melhora cardíaca, com o objetivo de melhorar a sobrevida e a qualidade de vida. Também pode ser usado para manter a vida do paciente até o transplante cardíaco, enquanto se espera a resolução das contraindicações ao transplante cardíaco, ou como terapia de destino (TD)¹⁵.

A terapia preferida mais estabelecida para SCM de longo prazo é o LVAD durável. Ensaios recentes, incluindo o MOMENTUM 3⁸³, demonstraram que o benefício de sobrevivência do suporte durável de LVAD em pacientes com IC avançada aumentou progressivamente, com uma taxa de sobrevivência de 2 anos de cerca de 80% com LVADs de fluxo centrífugo de nova geração, que é semelhante à sobrevivência precoce após transplante cardíaco⁸³. Além disso, o INTERMACS 2020⁸⁴ relatou uma sobrevida média melhorada de mais de 4 anos para pacientes que receberam LVADs como TD e mais de 5 anos para pacientes que receberam LVADs como BTT.

Embora o suporte durável do LVAD tenha melhorado significativamente a capacidade funcional e a qualidade de vida em vários ensaios^{83,85,86}, os pacientes ainda estão limitados pela dependência de uma bateria conectada por meio de um eletrodo percutâneo, o que limita esses benefícios. O LVAD durável deve ser considerado em pacientes com sintomas graves persistentes, apesar das terapias médicas e de dispositivos máximas^{15,84}. Embora o número de transplantes cardíacos tenha aumentado constantemente desde o início dos anos 2000, sua procura de transplantes cardíacos excede os doadores disponíveis, aproximadamente 800 pacientes em lista de espera para um transplante cardíaco. Consequentemente, a utilização das LVADs surgiu como uma opção de tratamento promissora para IC avançada em países onde há uma grave escassez de doadores de órgãos⁸⁷.

O LVAD durável pode ser implementado em alguns casos, como BTT ou TD, em pacientes com perfis INTERMACS 1 a 4, evitando MCS temporário. Mesmo em pacientes com perfis INTERMACS 5 e 6 com características de alto risco, terapias avançadas para IC – SMC de longo prazo ou transplante cardíaco – podem ser consideradas¹⁵. Porém, os resultados do LVAD em pacientes com perfil INTERMACS 1 são piores, e pacientes com perfis 5 a 7 que são ambulatoriais podem não se beneficiar do SCM com base na carga de sintomas⁸⁸.

As contraindicações absolutas para LVAD incluem disfunção neurológica, renal ou hepática irreversível, não adesão médica e limitações

psicossociais graves, enquanto as contraindicações relativas incluem idade superior a 80 anos para TD, infecção sistêmica ativa, duração prolongada da ventilação mecânica, função cognitiva prejudicada, doença arterial periférica grave, malignidade não tratada e falta de apoio social⁸⁹.

5. TRANSPLANTE DE CORAÇÃO

O transplante cardíaco ainda é o padrão-ouro e a melhor opção de tratamento para IC avançada, se não for contraindicado. Os benefícios de mortalidade e morbidade do transplante cardíaco para pacientes selecionados com IC avançada se baseiam em estudos de coorte observacionais. De acordo com a International Society for Heart and Lung Transplantation⁸⁷ e a UnitedNetwork of Organ Sharing⁸, os receptores de transplante de coração adultos agora têm uma sobrevida média superior a 12 anos.

A melhoria no manejo dos pacientes antes e depois do transplante cardíaco levou a um aumento no número de candidatos elegíveis ao procedimento e a proporção de pacientes que sofreram rejeição após o primeiro ano diminuiu para menos de 15%⁸⁷. Porém, a lesão do aloenxerto após o transplante cardíaco é muitas vezes difícil de reconhecer ou é confundida devido aos seus sintomas e sinais complexos. Imediatamente após o transplante, é necessário suspeitar dos efeitos dos fatores do doador – incluindo incompatibilidade de tamanho –, tempo de isquemia da cirurgia, técnica cirúrgica e rejeição precoce⁹⁰.

É preciso suspeitar a rejeição quando há instabilidade hemodinâmica, arritmias súbitas ou disfunção ventricular, sendo necessários exames complementares nessas situações. Técnicas mais recentes, como ressonância magnética cardíaca, índice de resistência microcirculatória e DNA livre de células derivado de doador, podem ser úteis para vigilância da rejeição de aloenxertos^{90,91}.

Além da rejeição ou disfunção primária do enxerto, vários desafios ainda são relacionados ao transplante cardíaco, incluindo a eficácia ou segurança da imunossupressão, como infecção, disfunção tardia do enxerto, vasculopatia do aloenxerto cardíaco e malignidade. Como o curso clínico difere completamente após o transplante, a seleção adequada dos pacientes é crucial¹⁵. As principais indicações e contraindicações estão resumidas na Tabela 1^{22,92}.

É necessária uma avaliação cuidadosa dos pacientes para determinar se eles foram tratados de maneira ideal com PCDT; se possuem comorbidades, contam com apoio familiar e social; e se estabeleceram metas de cuidado. O processo de tomada de decisão para transplante cardíaco ou LVAD é complexo e individualizado para cada paciente, considerando condições médicas flutuantes. Também é importante planejar e reavaliar o tratamento para terapia avançada de IC antes de dar o próximo passo para o transplante cardíaco⁸⁹.

Tabela 3. Indicações e contraindicações para transplante cardíaco

Indicações
<ul style="list-style-type: none">• IC sistólica com comprometimento funcional grave ou sintomas refratários, apesar da terapia médica e do dispositivo ideal;
<ul style="list-style-type: none">• Classe funcional III-IV da NYHA;
<ul style="list-style-type: none">• VO₂ máximo ≤ 12–14 mL/kg/min e/ou < 50% do previsto no TCPE;
<ul style="list-style-type: none">• Choque cardiogênico refratário (por exemplo, infarto agudo do miocárdio, miocardite fulminante);
<ul style="list-style-type: none">• Doença cardíaca isquêmica com angina intratável não viável para revascularização e não controlada com terapia médica máxima;
<ul style="list-style-type: none">• Arritmias ventriculares intratáveis, refratárias à terapia padrão;
<ul style="list-style-type: none">• Cardiomiopatia hipertrófica, restritiva ou infiltrativa sintomática grave;
<ul style="list-style-type: none">• Cardiopatia congênita sem hipertensão pulmonar fixa.
Contraindicações
<ul style="list-style-type: none">• Idade – acima de 70 anos é contraindicação relativa dependendo das comorbidades associadas;
<ul style="list-style-type: none">• Malignidade – a neoplasia ativa é contraindicação absoluta; cânceres em baixo grau ou em remissão podem ser viáveis;
<ul style="list-style-type: none">• Hipertensão pulmonar – a resistência vascular pulmonar elevada (> 3 WU), apesar do uso de vasodilatador ou terapia inotrópica, é uma contraindicação;
<ul style="list-style-type: none">• Diabetes – diabetes não controlado e/ou dano grave associado a órgãos-alvo é uma contraindicação relativa;
<ul style="list-style-type: none">• Disfunção renal – disfunção renal irreversível é uma contraindicação relativa (o transplante combinado de coração e rim pode ser considerado);
<ul style="list-style-type: none">• Doença cerebrovascular – doença sintomática clinicamente grave é uma contraindicação absoluta;
<ul style="list-style-type: none">• Doença arterial periférica – a doença vascular grave não passível de revascularização é uma contraindicação relativa quando a sua presença limita a reabilitação;
<ul style="list-style-type: none">• Infecção – a infecção ativa é uma contraindicação dependendo do tipo e gravidade;
<ul style="list-style-type: none">• Uso de substâncias – o abuso de substâncias ativas (incluindo álcool) é uma contraindicação absoluta;

- **Questões psicossociais** – o descumprimento é contraindicação absoluta; falta de apoio do cuidador (por parte da família ou de agências), retardo mental ou demência podem ser uma contraindicação relativa.

6. GESTÃO MULTIDISCIPLINAR

Vários ensaios apoiaram programas de gerenciamento de IC baseados em equipes multidisciplinares e as diretrizes atuais recomendam a inscrição de pacientes com IC avançada nesses programas¹⁵. Uma equipe multidisciplinar normalmente inclui cardiologistas de IC, cirurgões cardiotorácicos, equipe de enfermagem, farmacêuticos, fisioterapeutas, nutricionistas e assistentes sociais⁹³.

O manejo colaborativo de cada paciente é essencial, pois indivíduos com IC avançada frequentemente apresentam múltiplas comorbidades e podem enfrentar problemas em cada etapa. Por exemplo, a fragilidade é comum em pacientes idosos com IC e uma avaliação multidisciplinar da fragilidade pode oferecer informações prognósticas adicionais, mesmo naqueles submetidos à implantação de LVAD⁹⁴.

A reabilitação cardíaca em pacientes idosos é segura e demonstrou melhorar a qualidade de vida. Ela não deve ser negligenciada em pacientes que receberam implante de LVAD ou transplante cardíaco. Na realidade, o cuidado multidisciplinar destes pacientes com IC avançada deve ser intensificado⁹⁴.

7. CUIDADO PALIATIVO

A avaliação da qualidade de vida é um ponto chave no manejo de pacientes com IC avançada. Diversas escalas e questionários podem auxiliar os médicos na avaliação da qualidade de vida, incluindo o Minnesota Living with Heart Failure Questionnaire, que varia de 0 a 105 pontos, com pontuações mais altas associadas a pior qualidade de vida; o KCCQ e a escala visual analógica EQ 5D, que variam de 0 a 100, com pontuações mais altas relacionadas a melhor qualidade de vida. Definindo a necessidade de cuidados paliativos por meio de medidas de resultados relatados, até um quarto dos pacientes hospitalizados com IC pode necessitar de cuidados paliativos^{95,96}.

A ESC publicou recentemente um documento de posição que fornece orientações clínicas práticas do dia-a-dia sobre estratégias paliativas. Esses cuidados incluem não só o alívio da congestão e a melhoria da perfusão dos órgãos-alvo, mas também o apoio psicossocial, o tratamento da ansiedade e da depressão e, nas fases finais, o alívio da dispneia com opiáceos ou benzodiazepínicos como segunda linha de tratamento^{97,98}.

O ensaio Palliative Care in Heart Failure (PAL-HF) envolveu 150 pacientes com IC terminal, com 75 deles sendo tratados com abordagem

paliativa multidisciplinar, enquanto os demais receberam tratamento padrão. O grupo de cuidados paliativos apresentou melhor qualidade de vida, menos ansiedade e depressão e melhor bem-estar espiritual em comparação com a coorte de cuidados padrão⁹⁹. Uma meta-análise de ensaios clínicos randomizados comparando intervenções de cuidados paliativos com cuidados habituais em pacientes com IC avançada mostrou que as intervenções de cuidados paliativos foram associadas a uma redução significativa nas hospitalizações e a uma melhora modesta na qualidade de vida e na carga sintomática¹⁰⁰.

Pacientes com IC avançada podem superestimar sua expectativa de vida. É importante que o planejamento de cuidados avançados seja realizado em uma fase inicial da doença, antes do transplante cardíaco ou da implantação do LVAD. Esse processo visa aumentar a autonomia dos pacientes na tomada de decisões sobre seu processo, com base nos valores e crenças de cada pessoa. Uma equipe de médicos especialistas deve orientar o paciente e sua família na tomada de decisão, fornecendo informações sobre o prognóstico e as opções de tratamento¹⁰¹.

REFERÊNCIAS

1. Benjamin EJ, Blaha MJ, Chiuve SE, et al. American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. Heart disease and stroke statistics-2017 update: a report from the American Heart Association. *Circulation*. 2017;135:e146–603.
2. Fang N, Jiang M, Fan Y. Ideal cardiovascular health metrics and risk of cardiovascular disease or mortality: a meta-analysis. *Int J Cardiol*. 2016;214:279–83.
3. Ammar KA, Jacobsen SJ, Mahoney DW, et al. Prevalence and prognostic significance of heart failure stages: application of the American College of Cardiology/American Heart Association heart failure staging criteria in the community. *Circulation*. 2007;115:1563–70.
4. Costanzo MR, Mills RM, Wynne J. Characteristics of “Stage D” heart failure: insights from the Acute Decompensated Heart Failure National Registry Longitudinal Module (ADHERE LM). *Am Heart J*. 2008;155:339–47.
7. Kirklin JK, Pagani FD, Kormos RL, et al. Eighth annual INTERMACS report: special focus on framing the impact of adverse events. *J Heart Lung Transplant* 2017;36:1080–6.
8. Colvin M, Smith JM, Hadley N, et al. OPTN/SRTR 2016 annual data report: heart. *Am J Transplant* 2018;18(1):291–362.

9. Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, et al. 2017 ACC/AHA/HFSA focused update of the 2013 ACCF/AHA guideline for the management of heart failure: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Failure Society of America. *J Am Coll Cardiol.* 2017;70:776–803.
10. Kirklín JK, Naftel DC, Stevenson LW, et al. INTERMACS database for durable devices for circulatory support: first annual report. *J Heart Transplant.* 2008;27:1065–72.
11. Crespo-Leiro MG, Metra M, Lund LH, Milicic D, Costanzo MR, Filippatos G, Gustafsson F, Tsui S, Barge-Caballero E, De Jonge N, Frigerio M, Hamdan R, Hasin T, Hulsmann M, Nalbantgil S, Potena L, Bauersachs J, Gkouziouta A, Ruhparwar A, Ristic AD, Straburzynska-Migaj E, McDonagh T, Seferovic P and Ruschitzka F. Advanced heart failure: a position statement of the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *Eur J Heart Fail.* 2018;20:1505-1535.
12. Fanaroff AC, DeVore AD, Mentz RJ, Daneshmand MA and Patel CB. Patient selection for advanced heart failure therapy referral. *Crit Pathw Cardiol.* 2014;13:1-5.
13. Gentile P, Cantone R, Perna E, Ammirati E, Varrenti M, D'Angelo L et al. Haemodynamic effects of sacubitril/valsartan in advanced heart failure. *ESC Heart Fail.* 2022;9:894–904.
14. Omar M, Jensen J, Frederiksen PH, Kistorp C, Videbæk L, Poulsen MK et al. Effect of empagliflozin on hemodynamics in patients with heart failure and reduced ejection fraction. *J Am Coll Cardiol.* 2020;76: 2740–2751.
15. McDonagh TA, Metra M, Adamo M, Gardner RS, Baumbach A, Böhm M et al. 2021 ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J.* 2021;42:3599–3726.
16. Guglin M, Zucker MJ, Borlaug BA, Breen E, Cleveland J, Johnson MR et al. Evaluation for heart transplantation and LVAD implantation: JACC council perspectives. *J Am Coll Cardiol.* 2020;75:1471–1487.
17. McMurray JJ, Packer M, Desai AS, Gong J, Lefkowitz MP, Rizkala AR, Rouleau JL, Shi VC, Solomon SD, Swedberg K, Zile MR, Investigators P-H and Committees. Angiotensin-neprilysin inhibition versus enalapril in heart failure. *The New England Journal of Medicine.* 2014;371:993-1004.
18. Hohnloser SH. CRT-D use in heart failure: too little or too much? *European Heart Journal Supplements.* 2007;9:G9-G16.

19. Stone GW, Lindenfeld J, Abraham WT, Kar S, Lim DS, Mishell JM, Whisenant B, Grayburn PA, Rinaldi M, Kapadia SR, Rajagopal V, Sarembock IJ, Brieke A, Marx SO, Cohen DJ, Weissman NJ, Mack MJ and Investigators C. Transcatheter mitral-valve repair in patients with heart failure. *The New England Journal of Medicine*. 2018;379:2307-2318.
20. Mancini DM, Eisen H, Kusmaul W, Mull R, Edmunds LH, Jr. and Wilson JR. Value of peak exercise oxygen consumption for optimal timing of cardiac transplantation in ambulatory patients with heart failure. *Circulation*. 1991;83:778-86.
21. Mehra MR, Kobashigawa J, Starling R, Russell S, Uber PA, Parameshwar J, Mohacsi P, Augustine S, Aaronson K and Barr M. Listing criteria for heart transplantation: International Society for Heart and Lung Transplantation guidelines for the care of cardiac transplant candidates--2006. *The Journal of Heart and Lung Transplantation: the official publication of the International Society for Heart Transplantation*. 2006;25:1024-42.
22. Mehra MR. Guidelines for listing candidates for heart transplant: a 10-year update. *JAMA Cardiol*. 2017;2:98-99.
23. Guazzi M, Dickstein K, Vicenzi M and Arena R. Six-minute walk test and cardiopulmonary exercise testing in patients with chronic heart failure: a comparative analysis on clinical and prognostic insights. *Circulation Heart Failure*. 2009;2:549-55.
24. Alahdab MT, Mansour IN, Napan S and Stamos TD. Six minute walk test predicts long-term all-cause mortality and heart failure rehospitalization in African-American patients hospitalized with acute decompensated heart failure. *Journal of Cardiac Failure*. 2009;15:130-5.
25. Binanay C, Califf RM, Hasselblad V, O'Connor CM, Shah MR, Sopko G, Stevenson LW, Francis GS, Leier CV, Miller LW, Investigators E and Coordinators ES. Evaluation study of congestive heart failure and pulmonary artery catheterization effectiveness: the ESCAPE trial. *JAMA: the Journal of the American Medical Association*. 2005;294:1625-33.
26. van Diepen S, Katz JN, Albert NM, Henry TD, Jacobs AK, Kapur NK, Kilic A, Menon V, Ohman EM, Sweitzer NK, Thiele H, Washam JB, Cohen MG, American Heart Association Council on Clinical C, Council on C, Stroke N, Council on Quality of C, Outcomes R and Mission L. Contemporary Management of Cardiogenic Shock: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation*. 2017;136:e232-e268.

27. Hernandez GA, Lemor A, Blumer V, Rueda CA, Zalawadiya S, Stevenson LW and Lindenfeld J. Trends in Utilization and Outcomes of Pulmonary Artery Catheterization in Heart Failure With and Without Cardiogenic Shock. *Journal of Cardiac Failure*. 2019.
28. Sotomi Y, Sato N, Kajimoto K, Sakata Y, Mizuno M, Minami Y, Fujii K, Takano T and investigators of the Acute Decompensated Heart Failure Syndromes R. Impact of pulmonary artery catheter on outcome in patients with acute heart failure syndromes with hypotension or receiving inotropes: from the ATTEND Registry. *International Journal of Cardiology*. 2014;172:165-72.
29. Cooper LB, Mentz RJ, Stevens SR, Felker GM, Lombardi C, Metra M, Stevenson LW, O'Connor CM, Milano CA, Patel CB and Rogers JG. Hemodynamic Predictors of Heart Failure Morbidity and Mortality: Fluid or Flow? *Journal of Cardiac Failure*. 2016;22:182-9.
30. Abraham WT, Adamson PB, Hasan A, Bourge RC, Pamboukian SV, Aaron MF and Raval NY. Safety and accuracy of a wireless pulmonary artery pressure monitoring system in patients with heart failure. *American Heart Journal*. 2011;161:558-66.
31. Abraham WT, Adamson PB, Bourge RC, Aaron MF, Costanzo MR, Stevenson LW, Strickland W, Neelagaru S, Raval N, Krueger S, Weiner S, Shavelle D, Jeffries B, Yadav JS and Group CTS. Wireless pulmonary artery haemodynamic monitoring in chronic heart failure: a randomised controlled trial. *Lancet*. 2011;377:658-66.
32. de Groote P, Millaire A, Foucher-Hossein C, Nogue O, Marchandise X, Ducloux G and Lablanche JM. Right ventricular ejection fraction is an independent predictor of survival in patients with moderate heart failure. *Journal of the American College of Cardiology*. 1998;32:948-54.
33. Ghio S, Gavazzi A, Campana C, Inserra C, Klersy C, Sebastiani R, Arbustini E, Recusani F and Tavazzi L. Independent and additive prognostic value of right ventricular systolic function and pulmonary artery pressure in patients with chronic heart failure. *Journal of the American College of Cardiology*. 2001;37:183-8.
34. Lampert BC and Teuteberg JJ. Right ventricular failure after left ventricular assist devices. *The Journal of Heart and Lung Transplantation: the official publication of the International Society for Heart Transplantation*. 2015;34:1123-30.

35. Chen JM, Levin HR, Michler RE, Prusmack CJ, Rose EA and Aaronson KD. Reevaluating the significance of pulmonary hypertension before cardiac transplantation: determination of optimal thresholds and quantification of the effect of reversibility on perioperative mortality. *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*. 1997;114:627-34.
36. Moayedifar R, Zuckermann A, Aliabadi-Zuckermann A, Riebandt J, Angleitner P, Dimitrov K, Schloeglhofer T, Rajek A, Laufer G and Zimpfer D. Long-term heart transplant outcomes after lowering fixed pulmonary hypertension using left ventricular assist devices. *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery: official journal of the European Association for Cardio-Thoracic Surgery*. 2018;54:1116-1121.
37. Youn JC, Kim D, Cho JY, et al.; Committee of Clinical Practice Guidelines, Korean Society of Heart Failure. Korean Society of Heart Failure guidelines for the management of heart failure: treatment. *Int J Heart Fail*. 2023;5:66-81.
38. Maack C, Eschenhagen T, Hamdani N, et al. Treatments targeting inotropy. *Eur Heart J*. 2019;40:3626-3644.
39. Levy B, Clere-Jehl R, Legras A, et al.; Collaborators. Epinephrine Versus norepinephrine for cardiogenic shock after acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol*. 2018;72:173-182.
40. De Backer D, Biston P, Devriendt J, et al.; SOAP II Investigators. Comparison of dopamine and norepinephrine in the treatment of shock. *N Engl J Med*. 2010;362:779-789.
41. Mathew R, Di Santo P, Jung RG, et al. Milrinone as compared with dobutamine in the treatment of cardiogenic shock. *N Engl J Med*. 2021;385:516-525.
42. Mathew R, Visintini SM, Ramirez FD, et al. Efficacy of milrinone and dobutamine in low cardiac output states: systematic review and meta-analysis. *Clin Invest Med*. 2019;42:E26-E32.
43. Mebazaa A, Nieminen MS, Filippatos GS, et al. Levosimendan vs. dobutamine: outcomes for acute heart failure patients on beta-blockers in SURVIVE. *Eur J Heart Fail*. 2009;11:304-311.
44. Silveti S, Nieminen MS. Repeated or intermittent levosimendan treatment in advanced heart failure: an updated meta-analysis. *Int J Cardiol*. 2016;202:138-143.

45. Silvetti S, Belletti A, Fontana A, Pollesello P. Rehospitalization after intermittent levosimendan treatment in advanced heart failure patients: a meta-analysis of randomized trials. *ESC Heart Fail.* 2017;4:595-604.
46. Hershberger RE, Nauman D, Walker TL, Dutton D, Burgess D. Care processes and clinical outcomes of continuous outpatient support with inotropes (COSI) in patients with refractory endstage heart failure. *J Card Fail.* 2003;9:180-187.
47. Sawamura A, Kajjura H, Sumi T, et al. Clinical impact of worsening renal function in elderly patients with acute decompensated heart failure. *Int J Heart Fail.* 2021;3:128-137.
48. Mullens W, Damman K, Harjola VP, et al. The use of diuretics in heart failure with congestion - a position statement from the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *Eur J Heart Fail.* 2019;21:137-155.
49. Felker GM, Lee KL, Bull DA, et al.; NHLBI Heart Failure Clinical Research Network. Diuretic strategies in patients with acute decompensated heart failure. *N Engl J Med.* 2011;364:797-805.
50. Repasos E, Kaldara E, Ntalianis A, et al. Intermittent renal replacement therapy for end stage drug refractory heart failure. *Int J Cardiol.* 2015;183:24-26.
51. Bristow MR, Saxon LA, Boehmer J, et al.; Comparison of Medical Therapy, Pacing, and Defibrillation in Heart Failure (COMPANION) Investigators. Cardiac-resynchronization therapy with or without an implantable defibrillator in advanced chronic heart failure. *N Engl J Med.* 2004;350:2140-2450.
52. Lindenfeld J, Feldman AM, Saxon L, et al. Effects of cardiac resynchronization therapy with or without a defibrillator on survival and hospitalizations in patients with New York Heart Association class IV heart failure. *Circulation.* 2007;115:204-212.
53. Carluccio E, Biagioli P, Alunni G, et al. Presence of extensive LV remodeling limits the benefits of CRT in patients with intraventricular dyssynchrony. *JACC Cardiovasc Imaging.* 2011;4:1067-1076.
54. Herweg B, Welter-Frost A, Vijayaraman P. The evolution of cardiac resynchronization therapy and an introduction to conduction system pacing: a conceptual review. *Europace.* 2021;23:496-510.

55. Fu Y, Liu P, Jin L, et al. Left bundle branch area pacing: a promising modality for cardiac resynchronization therapy. *Front Cardiovasc Med* 2022;9:901046.
56. Huang W, Zhou X, Ellenbogen KA. Pursue physiological pacing therapy: a better understanding of left bundle branch pacing and left ventricular septal myocardial pacing. *Heart Rhythm* 2021;18:1290-1291.
57. Curila K, Jurak P, Jastrzebski M, et al. Left bundle branch pacing compared to left ventricular septal myocardial pacing increases interventricular dyssynchrony but accelerates left ventricular lateral wall depolarization. *Heart Rhythm*. 2021;18:1281-1289.
58. Jastrzębski M, Moskal P, Huybrechts W, et al. Left bundle branch-optimized cardiac resynchronization therapy (LOTCRT): Results from an international LBBAP collaborative study group. *Heart Rhythm*. 2022;19:13-21.
59. Moss AJ, Zareba W, Hall WJ, et al.; Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial II Investigators. Prophylactic implantation of a defibrillator in patients with myocardial infarction and reduced ejection fraction. *N Engl J Med*. 2002;346:877-883.
60. Bardy GH, Lee KL, Mark DB, et al.; Sudden Cardiac Death in Heart Failure Trial (SCD-HeFT) Investigators. Amiodarone or an implantable cardioverter-defibrillator for congestive heart failure. *N Engl J Med*. 2005;352:225-237.
61. Kober L, Thune JJ, Nielsen JC, et al.; DANISH Investigators. Defibrillator Implantation in patients with nonischemic systolic heart failure. *N Engl J Med* 2016;375:1221-1230.
62. Packer M, Grayburn PA. New evidence supporting a novel conceptual framework for distinguishing proportionate and disproportionate functional mitral regurgitation. *JAMA Cardiol*. 2020;5:469-475.
63. Gaasch WH, Meyer TE. Secondary mitral regurgitation (part 1): volumetric quantification and analysis. *Heart*. 2018;104:634-638.

64. Michler RE, Smith PK, Parides MK, et al.; CTSN. Two-year outcomes of surgical treatment of moderate ischemic mitral regurgitation. *N Engl J Med*. 2016;374:1932-1941.
65. Bartko PE, Heitzinger G, Arfsten H, et al. Disproportionate functional mitral regurgitation: advancing a conceptual framework to clinical practice. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2019;12:2088-2090.
66. Ningyan W, Keong YK. Percutaneous edge-to-edge mitral valve repair for functional mitral regurgitation. *Int J Heart Fail*. 2022;4:55-74.
67. Godino C, Munafo A, Scotti A, et al. MitraClip in secondary mitral regurgitation as a bridge to heart transplantation: 1-year outcomes from the International MitraBridge Registry. *J Heart Lung Transplant*. 2020;39:1353-1362.
68. Kar B, Gregoric ID, Basra SS, Idelchik GM, Loyalka P. The percutaneous ventricular assist device in severe refractory cardiogenic shock. *J Am Coll Cardiol*. 2011;57:688-696.
69. Smedira NG, Moazami N, Golding CM, et al. Clinical experience with 202 adults receiving extracorporeal membrane oxygenation for cardiac failure: survival at five years. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2001;122:92-102.
70. Cheng JM, den Uil CA, Hoeks SE, et al. Percutaneous left ventricular assist devices vs. intra-aortic balloon pump counter pulsation for treatment of cardiogenic shock: a meta-analysis of controlled trials. *Eur Heart J*. 2009;30:2102-2108.
71. Alba AC, Rao V, Ivanov J, Ross HJ, Delgado DH. Usefulness of the INTERMACS scale to predict outcomes after mechanical assist device implantation. *J Heart Lung Transplant*. 2009;28:827-833.
72. Lima B, Kale P, Gonzalez-Stawinski GV, Kuiper JJ, Carey S, Hall SA. Effectiveness and safety of the impella 5.0 as a bridge to cardiac transplantation or durable left ventricular assist device. *Am J Cardiol*. 2016;117:1622-1628.

73. Kirklin JK, Naftel DC, Kormos RL, et al. The Fourth INTERMACS Annual Report: 4,000 implants and counting. *J Heart Lung Transplant*. 2012;31:117-126.
74. Barge-Caballero E, Almenar-Bonet L, Gonzalez-Vilchez F, et al. Clinical outcomes of temporary mechanical circulatory support as a direct bridge to heart transplantation: a nationwide Spanish registry. *Eur J Heart Fail*. 2018;20:178-186.
75. Thiele H, Zeymer U, Neumann FJ, et al.; Intraaortic Balloon Pump in cardiogenic shock II (IABP-SHOCK II) trial investigators. Intra-aortic balloon counterpulsation in acute myocardial infarction complicated by cardiogenic shock (IABP-SHOCK II): final 12 month results of a randomised, open-label trial. *Lancet*. 2013;382:1638-1645.
76. Sandhu A, McCoy LA, Negi SI, et al. Use of mechanical circulatory support in patients undergoing percutaneous coronary intervention: insights from the National Cardiovascular Data Registry. *Circulation*. 2015;132:1243-1251.
77. Kawashima D, Gojo S, Nishimura T, et al. Left ventricular mechanical support with Impella provides more ventricular unloading in heart failure than extracorporeal membrane oxygenation. *ASAIO J*. 2011;57:169-176.
78. Koeckert MS, Jorde UP, Naka Y, Moses JW, Takayama H. Impella LP 2.5 for left ventricular unloading during venoarterial extracorporeal membrane oxygenation support. *J Card Surg*. 2011;26:666-668.
79. Rao P, Khalpey Z, Smith R, Burkhoff D, Kociol RD. Venous arterial extracorporeal membrane oxygenation for cardiogenic shock and cardiac arrest. *Circ Heart Fail*. 2018;11:e004905.
80. Biscotti M, Bacchetta M. The sport model: extracorporeal membrane oxygenation using the subclavian artery. *Ann Thorac Surg*. 2014;98:1487-1489.
81. Chicotka S, Rosenzweig EB, Brodie D, Bacchetta M. The Central Sport Model: extracorporeal membrane oxygenation using the innominate artery for smaller patients as bridge to lung transplantation. *ASAIO J* 2017;63:e39-e44.

82. Rao P, Alouidor B, Smith R, Khalpey Z. Ambulatory central VA-ECMO with biventricular decompression for acute cardiogenic shock. *Catheter Cardiovasc Interv* 2018;92:1002-1004.
83. Mehra MR, Uriel N, Naka Y, et al.; MOMENTUM 3 Investigators. A fully magnetically levitated left ventricular assist device final report. *N Engl J Med*. 2019;380:1618-1627.
84. Molina EJ, Shah P, Kiernan MS, et al. The Society of Thoracic Surgeons Intermacs 2020 annual report. *Ann Thorac Surg*. 2021;111:778-792.
85. Slaughter MS, Rogers JG, Milano CA, et al.; HeartMate II Investigators. Advanced heart failure treated with continuous-flow left ventricular assist device. *N Engl J Med*. 2009;361:2241-2251.
86. Rogers JG, Pagani FD, Tatooles AJ, et al. Intrapericardial left ventricular assist device for advanced heart failure. *N Engl J Med*. 2017;376:451-460.
87. Khush KK, Cherikh WS, Chambers DC, et al.; International Society for Heart and Lung Transplantation. The International Thoracic Organ Transplant Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: thirty-sixth adult heart transplantation report - 2019; focus theme: Donor and recipient size match *J Heart Lung Transplant*. 2019;38:1056-1066.
88. Starling RC, Estep JD, Horstmanshof DA, et al.; ROADMAP Study Investigators. Risk assessment and comparative effectiveness of left ventricular assist device and medical management in ambulatory heart failure patients: the ROADMAP study 2-year results. *JACC Heart Fail*. 2017;5:518-527.
89. Heidenreich PA, Bozkurt B, Aguilar D, et al. 2022 AHA/ACC/HFSA guideline for the management of heart failure: executive summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on clinical practice guidelines. *Circulation*. 2022;145:e876-e894.
90. Hayward C. Cardiac allograft injuries: a review of approaches to a common dilemma, with emphasis on emerging techniques. *Int J Heart Fail*. 2022;4:123-135.

91. Lee JM, Choi KH, Choi JO, et al. Coronary microcirculatory dysfunction and acute cellular rejection after heart transplantation. *Circulation*. 2021;144:1459-1472.
92. Kittleson MM, Patel JK, Kobashigawa JA. Cardiac transplantation. In: Fuster V, Harrington RA, Narula J, Eapen ZJ, eds. *Hurst's The Heart*, 14th ed. New York, NY: McGraw-Hill Education, 2017.
93. Wever-Pinzon O, Drakos SG, Fang JC. Team-based care for advanced heart failure. *Heart Fail Clin*. 2015;11:467-477.
94. Matsue Y, Kamiya K, Saito H, et al. Prevalence and prognostic impact of the coexistence of multiple frailty domains in elderly patients with heart failure: the FRAGILE-HF cohort study. *Eur J Heart Fail*. 2020;22:2112-2119.
95. Spertus J, Peterson E, Conard MW, Heidenreich PA, Krumholz HM, Jones P, McCullough P, Pina I, Tooley J, Weintraub WS, Rumsfeld JS. Cardiovascular Outcomes Research Consortium. Monitoring clinical changes in patients with heart failure: a comparison of methods. *Am Heart J*. 2005;150:707–715.
96. Campbell RT, Petrie MC, Jackson CE, Jhund PS, Wright A, Gardner RS et al. Which patients with heart failure should receive specialist palliative care? *Eur J Heart Fail*. 2018;20:1338–1347.
97. Hill L, Prager Geller T, Baruah R, Beattie JM, Boyne J, de Stoutz N, et al. Integration of a palliative approach into heart failure care: a European Society of Cardiology Heart Failure Association position paper. *Eur J Heart Fail*. 2020;22:2327–2339.
98. Arestedt K, Brannstrom M, Evangelista LS, Stromberg A, Alvariza A. Palliative key aspects are of importance for symptom relief during the last week of life in patients with heart failure. *ESC Heart Fail*. 2021;8:2202–2209.
99. Rogers JG, Patel CB, Mentz RJ, Granger BB, Steinhauser KE, Fiuzat M, et al. Palliative Care in Heart Failure: the PAL-HF randomized, controlled clinical trial. *J Am Coll Cardiol*. 2017;70:331–341.

100. Sahlollbey N, Lee CKS, Shirin A, Joseph P. The impact of palliative care on clinical and patient-centred outcomes in patients with advanced heart failure: a systematic review of randomized controlled trials. *Eur J Heart Fail.* 2020;22:2340–2346.

101. Bayoumi E, Sheikh F, Groninger H. Palliative care in cardiac transplantation: an evolving model. *Heart Fail Rev.* 2017;22:605–610.

CAPÍTULO 17

CONSIDERAÇÕES EPIDEMIOLÓGICAS E CLÍNICAS RELACIONADAS À FEBRE REUMÁTICA AGUDA E À DOENÇA CARDÍACA REUMÁTICA

Breno Rodrigues Lobo;
Eliza Maria Novaes;
Giselle Alves de Andrade;
Laís Villela Costa Vazquez;
Lisiê de Azevedo Schenkel Kasper Soares;
Luana da Cunha Tavares Amaral;
Lucas Cauneto Silveira;
Thiago Pineli Ribeiro

RESUMO

Quase um século após a febre reumática (FR) e a doença cardíaca reumática (DRC) terem sido erradicadas do mundo desenvolvido, a doença continua endêmica em muitos países em desenvolvimento, causando graves impactos sanitários e socioeconômicos. No entanto, ao longo das últimas duas décadas, tem havido um ressurgimento do interesse em FR/CDR. Esses avanços incluem a compreensão da predisposição genética para DCR, o desenvolvimento de vacinas contra *Streptococcus* do grupo A (GAS) e melhores estratégias de diagnóstico para faringite por GAS. Embora a compreensão da patogênese da doença tenha avançado nos últimos anos, isto não levou a melhorias dramáticas nas abordagens diagnósticas, que ainda dependem de características clínicas utilizando os critérios de Jones, ou nas práticas de tratamento, que precisam de aprimoramento, apesar das descobertas mais recentes.

PALAVRAS-CHAVE: Febre reumática aguda; Cardite reumática; Estenose valvar; Insuficiência valvar; Ecocardiograma

1. INTRODUÇÃO

A febre reumática aguda (FRA) é resultado de uma resposta autoimune à faringite, causada pela infecção pelo único membro do *Streptococcus* do grupo A (GAS), o *Streptococcus pyogenes*. A FRA leva a uma doença caracterizada por várias combinações de dor e inchaço nas articulações, regurgitação valvular cardíaca com potencial para insuficiência cardíaca secundária, coreia, manifestações cutâneas e subcutâneas e febre.

Com base nos critérios de Jones atualizados para o diagnóstico de FRA, as apresentações clínicas mais comuns da doença correspondem a¹:

- Artrite e/ou artralgia de grandes articulações, geralmente com febre e, às vezes, com sopro pansistólico de regurgitação mitral;
- Febre aguda, cansaço e falta de ar por insuficiência cardíaca, com ou sem outras manifestações – mais comumente dor e/ou inchaço nas articulações – e sopro pansistólico de regurgitação mitral;
- Movimentos coreiformes, normalmente com distúrbios comportamentais, mas, muitas vezes, sem outras manifestações,
- Início gradual de cansaço e falta de ar, que é indicativo de insuficiência cardíaca, sem febre ou outras manifestações, e sopro pansistólico de regurgitação mitral, que indica o início insidioso de cardite;
- Manifestações cutâneas, como eritema marginado e nódulos subcutâneos, são menos comumente observadas.

A doença aguda pode ser grave, com dor incapacitante por artrite, falta de ar e edema por insuficiência cardíaca, febre alta e movimentos coreiformes que prejudicam as atividades da vida diária. A FRA geralmente é melhor tratada no hospital, geralmente por um período de 2 a 3 semanas, quando o diagnóstico é confirmado e os sintomas são tratados. Embora a maioria das suas características clínicas desapareça durante esse período de internação hospitalar, o dano valvular cardíaco pode persistir. Conhecido como doença cardíaca reumática (DRC), esse é a principal causa de morbidade e mortalidade por FRA. A FRA pode recorrer como resultado de infecções subsequentes por GAS e cada recorrência pode piorar a cardite reumática (CR). Assim, a prioridade no manejo é prevenir recorrências de FRA utilizando tratamento prolongado com penicilina, conhecido como profilaxia secundária¹.

Os principais avanços no tratamento e controle da FRA e da CR surgiram em meados do século XX, quando as doenças ainda eram comuns na América do Norte. Esse período foi considerado o apogeu da pesquisa sobre as doenças, confirmando que o tratamento com penicilina da faringite por GAS pode prevenir a FRA subsequente – à base da profilaxia primária – e resultou em ensaios que confirmaram a eficácia da penicilina G benzatina para profilaxia secundária^{2,3} – sendo ambas as intervenções os atuais pilares da gestão da doença. À medida que a incidência de FRA e CR diminuía nos países desenvolvidos, após a década de 1960, o interesse e a investigação também foram reduzidos^{4,5}. Tanto que, no final da década de 1990, a Organização Mundial da Saúde (OMS) tinha uma participação mínima na redução dos casos de CR. Nos países em desenvolvimento, no entanto, os índices de FRA e CR continuavam aumentando⁴.

O século XXI assistiu a um ressurgimento do interesse pela FRA e DCR, desencadeado por uma melhor compreensão dos reais problemas causados pela doença e por um grupo emergente de médicos e

investigadores dos países mais afetados, particularmente na África Subsaariana, sul da Ásia e Australásia⁴.

Tabela 1. Principais definições e características das doenças relacionadas à FR.

Febre reumática aguda (FRA)
Doença aguda causada por uma resposta autoimune à infecção por <i>Streptococcus</i> do grupo A, levando a uma série de possíveis sintomas e sinais que afetam um ou todos os corações, articulações, cérebro, pele e tecidos subcutâneos. A febre reumática aguda é diagnosticada de acordo com os critérios de Jones revisados e tem tendência a recorrer com infecções subsequentes por estreptococos do grupo A.
Cardite reumática (CR)
Inflamação ativa dos tecidos cardíacos, principalmente das válvulas mitral e/ou aórtica, causada por febre reumática aguda. A cardite reumática pode causar danos crônicos que permanecem após a resolução do episódio inflamatório agudo.
Doença cardíaca reumática (DCR)
O dano persistente às válvulas cardíacas resultando em regurgitação mitral e/ou aórtica, ou em casos de estenose de longa duração, permanece como resultado de febre reumática aguda com cardite reumática. As complicações da doença cardíaca reumática incluem insuficiência cardíaca, acidente vascular cerebral embólico, endocardite e fibrilação atrial.

2. FISIOPATOLOGIA

Embora estudos epidemiológicos e imunológicos tenham identificado o *Streptococcus* do grupo A (GAS) como o agente etiológico que desencadeia a FRA em um hospedeiro suscetível, as vias moleculares que ligam o GAS à IRA ainda são pouco compreendidas. O mimetismo molecular e a autoimunidade provavelmente desempenham um papel importante na patogênese da IRA e da CR. Nesse caso, foi demonstrado que a proteína M do estreptococo compartilha uma estrutura α -helicoidal enrolada com proteínas cardíacas, como a miosina, e que os anticorpos isolados de pacientes com FRA se cruzam, reagem com a proteína M e com o tecido cardíaco. Elevados em pacientes com envolvimento valvar, esses anticorpos são significativamente reduzidos após a remoção cirúrgica de válvulas inflamadas e se correlacionam com mau prognóstico^{6,7}.

Além disso, células T com reação cruzada com proteína M do coração foram isoladas do miocárdio e das válvulas de pacientes com CR, sugerindo seu envolvimento na fisiopatologia da doença. O papel do colágeno, no entanto, não deve ser subestimado, de acordo com achados patológicos no tecido conjuntivo subendotelial e perivascular na FRA^{8,9}. Também foi demonstrado que um domínio da proteína M estreptocócica denominado PARF – ou peptídeo associado à febre reumática – se liga à região CB3 do colágeno tipo IV, resultando em uma resposta de anticorpos ao colágeno com

consequente inflamação¹⁰. Em estudo, Williamson et al¹¹ identificaram que entre 74 cepas de GAS associadas à FRA, apenas um isolado de GAS continha PARF, sugerindo que mecanismos adicionais e/ou complementares provavelmente estão envolvidos na patogênese da FRA.

Clinicamente, a CR crônica caracterizada por pericardite fibrinosa e granulomas intersticiais ou nódulos de Aschoff – granulomas soltos com necrose fibrinoide central e células multinucleadas gigantes – no miocárdio pode resolver sem danos residuais, enquanto a associada à valvulite geralmente leva a danos permanentes¹². Essa variação pode estar relacionada à capacidade de cicatrização das células endoteliais valvares, juntamente com a exposição ao colágeno, liberado pelas válvulas danificadas ou ligado ao GAS¹³⁻¹⁵.

3. EPIDEMIOLOGIA

3.1 Estreptococo do grupo A

O GAS causa uma série de infecções humanas, sendo a mais comum a faringite em crianças de 5 a 15 anos de idade. O impetigo do GAS continua sendo uma infecção infantil comum nos países tropicais em desenvolvimento¹⁶. A controvérsia ainda permanece sobre o papel do GAS em outras infecções além da faringite^{11,18}. Dados epidemiológicos mundiais da infecção respiratória superior por GAS revelam que em Fiji, por exemplo, a incidência é de 14,7 casos por 100 crianças/ano, enquanto entre os países africanos, proporções de dores de garganta devido a GAS variam de 9,3% em Marrocos a 41,3% na Tunísia^{19,20}.

A subtipagem baseada no terminal N altamente variável da proteína M da superfície do GAS permite a caracterização do GAS em mais de 200 chamados tipos emm²¹. Com o propósito de facilitar a vigilância e o desenvolvimento de vacinas, Sanderson-Smith et al²² propuseram um esquema de classificação baseado em 48 clusters emm, sendo posteriormente relatada uma variação global significativa na distribuição do tipo emm, destacando a falha em incluir seus subtipos predominantes do Pacífico sul²³ e da África²⁴ em iniciativas anteriores de vacinas baseadas na proteína M.

3.2 Febre reumática aguda e doença cardíaca reumática

A incidência de FRA atinge o pico entre 5 e 15 anos de idade, sendo rara acima dos 30 anos, com aproximadamente 60% das pessoas acometidas em comunidades endêmicas, desenvolvendo posteriormente DCR^{25,26}. A incidência de FRA é semelhante em homens e mulheres, mas o risco de DCR é 1,6–2,0 vezes maior em mulheres, provavelmente devido a vários fatores, incluindo agravamento da doença durante a gravidez,

exposição a GAS durante a criação dos filhos, acesso limitado a serviços e fatores intrínsecos/hormonais²⁷⁻²⁹.

A prevalência de DCR aumenta com a idade, com a sobrevivência variando com o acesso e adesão à profilaxia secundária para prevenir a recorrência de FRA, gravidade do dano valvar e acesso a tratamento especializado e cirurgia. A epidemiologia da DCR varia por região, com uma prevalência particularmente alta na África e na região do Pacífico, mas uma carga elevada também na América Latina, no Oriente Médio e na Ásia⁴.

A distribuição etária dos casos prevalentes de DCR reflete globalmente duas epidemias distintas. A primeira epidemia ocorreu até meados do século XX em países desenvolvidos, onde a maioria dos casos prevalentes sobreviventes tem mais de 50 anos de idade, com poucos casos incidentes, enquanto a segunda epidemia, recente, é caracterizada por uma incidência muito alta em países em desenvolvimento e comunidades desfavorecidas que vivem em países industrializados, como povos indígenas minoritários que vivem na Australásia e na América do Norte^{30,31}.

Essa epidemia contínua se reflete em elevadas proporções de casos entre indivíduos mais jovens, diminuindo com a idade devido à fraca sobrevivência. A Austrália é um bom estudo de caso para contrastar duas populações que vivenciam epidemias diferentes no mesmo país, usando as contagens de internações hospitalares de DCR/FRA como um proxy para a carga no país. A DCR também está associada a quase um quarto dos casos prevalentes de acidente vascular cerebral (AVC) na Austrália indígena, acometendo pessoas com idade entre 20 e 34 anos³².

4. FATORES DE RISCO

4.1 Idade

A incidência de casos iniciais de FRA é maior em crianças de 5 a 14 anos, embora os primeiros episódios ocorram em crianças mais novas, com casos relatados em crianças de 2 a 3 anos de idade. Os episódios iniciais também podem ocorrer em adolescentes mais velhos e adultos, embora os casos em pessoas com mais de 30 anos de idade sejam raros. Por outro lado, os episódios recorrentes afetam crianças um pouco mais velhas, adolescentes e adultos jovens, mas raramente são observados além dos 35 a 40 anos de idade²⁷.

A DCR, por sua vez, é uma doença crônica causada por danos acumulados nas válvulas cardíacas, decorrentes de um único episódio grave ou, mais comumente, de múltiplos episódios recorrentes de FRA. Isso significa que, embora a CR ocorra em crianças, sua prevalência atinge seu pico na idade adulta, geralmente entre 25 e 45 anos²⁷.

4.2 Sexo

Na maioria das populações, a FRA é igualmente comum em homens e mulheres. Porém, a CR ocorre mais comumente em mulheres, com um risco relativo de 1,6 a 2,0 em comparação aos homens. Além disso, essas diferenças podem ser mais fortes em adolescentes e adultos do que em crianças^{26,27}. Os motivos para essa associação não são claros, mas fatores intrínsecos, como maior suscetibilidade autoimune, como observado no lúpus eritematoso sistêmico, e fatores extrínsecos, como maior exposição à infecção por GAS em mulheres do que em homens, como resultado de um envolvimento mais próximo na infância pode explicar essa diferença^{27,33}.

Além disso, as mulheres podem ter um acesso reduzido à profilaxia primária e secundária da FRA em comparação aos homens, o que também pode contribuir para diferenças nas taxas de CR. Além disso, a DCR na gestação está se tornando cada vez mais reconhecida. Dados da África do Sul e do Senegal sugerem que a CR é uma das principais causas de morte obstétrica indireta, que por sua vez é responsável por 25% de todas as mortes maternas nos países em desenvolvimento. Isso está relacionado com o agravamento de doenças pré-existentes, como resultado de alterações hemodinâmicas que ocorrem durante a gravidez, e não com qualquer aumento na suscetibilidade à IRA ou CR devido à gravidez³⁴.

4.3 Fatores ambientais

A maioria das diferenças de risco entre populações em todo o mundo pode ser explicada por fatores ambientais. A contribuição relativa de cada um destes riscos individuais é difícil de elucidar, considerando que muitos se sobrepõem e a grande parte está associada à pobreza e à desvantagem econômica^{35,36}. A superlotação domiciliar talvez seja o fator de risco mais bem descrito, sendo sua redução citada como um dos fatores mais importantes do declínio da incidência de FRA em países desenvolvidos durante o século XX³⁷.

Estudos indicam que o risco de desenvolvimento de DCR é maior em locais rurais. Indígenas australianos que, por exemplo, vivem em comunidades remotas têm 3,3 vezes mais probabilidade de desenvolver FRA do que os indígenas australianos que vivem em centros urbanos na mesma região³⁸. Achados semelhantes foram relatados em outras regiões, embora em alguns estudos o risco tenha sido mais alto em favelas urbanas^{36,39}. Estudos que remetem a alguns realizados nos Estados Unidos durante as décadas de 1960 e 1970 demonstraram taxas mais baixas de FRA em locais que tinham melhorado o acesso aos cuidados médicos do que em comunidades onde o acesso aos cuidados era menor⁴⁰.

Outras associações de fatores ambientais com FRA e CR, como a subnutrição, têm sido ocasionalmente demonstradas, mas as evidências que as ligam às doenças não são consistentes³⁹. Por outro lado, está bem

estabelecido que as principais associações com FRA e CR estão relacionadas com a pobreza³⁵. Dados obtidos nas repúblicas da Ásia Central destacam como a CR pode emergir rapidamente em contextos de ruptura social, sugerindo que a instabilidade social e as guerras desempenham um papel importante na promoção da FRA e da CR, possivelmente por meio da deslocação, da aglomeração e de más condições de vida⁴¹.

5. HISTÓRIA NATURAL

A história natural e a progressão da FRA e da CR permanecem incompletamente compreendidas. As evidências apoiam que a FRA resulta de uma resposta autoimune à infecção faríngea por GAS em indivíduos geneticamente predispostos, que é mediada por mimetismo molecular^{42,43}. Cerca de 0,3 a 3% das pessoas com faringite por GAS desenvolvem FRA, dependendo da predisposição genética e da virulência da cepa infecciosa^{44,45}. Ainda não foi revelado se a descoberta de formas mais graves de DCR em idades mais jovens na África Subsaariana está relacionada com antecedentes genéticos ou com infecções repetidas por GAS no contexto dos desafios dos sistemas de saúde, assim como o possível papel da infecção cutânea por GAS causando FRA nos países em desenvolvimento⁴⁵.

6. PATOGÊNESE

O início da interação hospedeiro-GAS ocorre pela adesão da bactéria por meio de múltiplas adesinas^{43,45}. Além da adesão e colonização, pode ocorrer invasão intracelular e isso requer a expressão da proteína M e/ou proteínas de ligação à fibronectina, como SfbI, pelo GAS. A internalização pode levar ao transporte e à persistência, pois a proteína GAS M e a cápsula de ácido hialurônico permitem que o organismo evite os mecanismos de defesa do hospedeiro, ou seja, opsonização e fagocitose⁴⁶.

6.1 Mimetismo molecular

A transição de uma infecção bacteriana para dano tecidual, resultando em FRA/DRC ocorre por meio da resposta imune às infecções superficiais. O anticorpo e a resposta imune celular dirigida contra os antígenos GAS reagem de forma cruzada com os tecidos do coração, articulações, cérebro, pele e tecidos subcutâneos do hospedeiro suscetível. Esse mimetismo molecular é devido à semelhança estrutural – epítopos compartilhados – entre os tecidos hospedeiros e os antígenos GAS. Estudos encontraram antígenos de reação cruzada na parede celular do GAS, na membrana celular e na cápsula de hialuronato, que reagem com três principais subconjuntos de hospedeiros humanos, principalmente N-acetilglucosamina, miosina e moléculas e DNA relacionados^{42,47}.

Os eventos na CR e na valvulite são mediados por células e anticorpos. O principal alvo dos anticorpos direcionados ao polissacarídeo GAS de reação cruzada é o endotélio e a lâmina da válvula, embora também haja reação com a miosina miocárdica⁴⁶. Essa reatividade cruzada do anticorpo leva à inflamação na superfície da válvula e à expressão de quantidades aumentadas da molécula de adesão VCAM-1 (molécula de adesão de células vasculares 1). Isso promove a ligação, infiltração e extravasamento de células T com reação cruzada. As células T, por sua vez, apresentam reatividade cruzada com proteínas M estreptocócicas e antígenos de proteínas alfa-helicoidais semelhantes do hospedeiro – como, por exemplo, miosina, laminina, tropomiosina ou vimentina – e se diferenciam em células CD4 + TH1, produzindo interferon gama, que causa cicatrizes e fibrose e IL-17A e promove a neovascularização no tecido valvar normalmente avascular^{47,48}.

Esses processos predis põem a válvula à infiltração celular, por meio da superfície endocárdica da válvula ativada e do tecido cicatricial neovascularizado. Anticorpos contra colágeno também foram demonstrados na CR e podem causar danos à válvula. Essa via, no entanto, será ativada somente quando a válvula já estiver danificada e o colágeno subjacente estiver exposto. Os corpos de Aschoff são as lesões histopatológicas típicas da CR⁴².

6.2 Faringite e impetigo em sequelas imunomediadas

As evidências genéticas e epidemiológicas de infecção de pele como o evento que leva à FRA estão aumentando, mas a infecção faríngea ainda é considerada o gatilho na maioria dos casos^{49,50}. Estudos anteriores mostraram elevação consistente dos títulos de antiestreptolisina O (ASO) na faringite por GAS, enquanto em pacientes com impetigo por GAS foram observadas elevações inconsistentes. Com base na antigenicidade da região de repetição terminal 3' de emm, a tipagem de fagos com proteínas M é classificada em I e II, sendo somente a classe I associada à FRA. O arranjo cromossômico emm foi classificado em 5 padrões responsáveis por diferentes manifestações, sendo⁴⁹:

- **Padrão A-C (classe I)** – causando faringite;
- **Padrão D (classe I)** – causando impetigo; e
- **Padrão E (classe II)** – causando faringite e impetigo.

Esses dados estão em debate, pois em populações de áreas com maior carga de DCR, incluindo australianos nativos, neozelandeses e fijianos, o impetigo do GAS é mais frequente do que a faringite^{11,50,51}. Os possíveis motivos atribuídos correspondem à diversidade de espécies de GAS entre as regiões tropicais e temperadas; à coinfeção por cepas que causam impetigo e faringite; e à preparação por cepa de impetigo para a reação imunológica com faringite. A possibilidade de infecção cutânea por GAS como gatilho para FRA tem grandes implicações para os programas de controle de IRA/DRC

que anteriormente se concentravam apenas na prevenção da faringite por GAS⁴⁹.

6.3 Suscetibilidade genética

A suscetibilidade genética hereditária à FRA é demonstrada pelo risco aumentado de concordância entre gêmeos monozigóticos em relação a gêmeos dizigóticos (44% vs. 12%)³⁰. A incidência cumulativa de FRA ao longo da vida em populações expostas à infecção reumatogênica por GAS é de 3 a 6%, independentemente da etnia ou geografia⁵². A agregação familiar de febre reumática afirma que a possibilidade de um indivíduo com histórico familiar de FRA adquirir a doença é 5 vezes maior do que a de um indivíduo sem histórico familiar. Isso foi apoiado por um estudo com crianças criadas separadamente de pais com DCR, que apresentavam um risco relativo de 2,93 para o desenvolvimento de febre reumática em comparação com crianças cujos pais não tinham DCR¹.

Estudos com gêmeos avaliaram até que ponto a ocorrência familiar de FRA se deve a fatores genéticos e ambientais. A concordância fenotípica entre gêmeos dizigóticos sugere que a FRA tem um componente herdado não mendeliano. O risco de febre reumática em um gêmeo monozigótico quando o co-gêmeo já teve febre reumática é mais de seis vezes maior do que em gêmeos dizigóticos. A herdabilidade da febre reumática é de 60%, destacando a hereditariedade como um importante fator de suscetibilidade da doença⁵³.

Vários genes responsáveis pela resposta imune inata e adaptativa, citocinas e aloantígenos de células B foram associados ao desenvolvimento de FRA e DCR^{54,55}. Um estudo multicêntrico de associação genômica ampla de caso-controle (GWAS), mais de 7 milhões de variações de nucleotídeo único genotipadas foram avaliadas e inseridas de 4.809 indivíduos africanos. Os resultados apresentaram um novo locus de suscetibilidade candidato (11q24.1), que alcançou significância em todo o genoma, sendo exclusivo para indivíduos negros africanos e, portanto, um componente hereditário para a suscetibilidade à DCR⁵⁶.

Embora tenham sido encontradas associações significativas entre fatores genéticos e FRA, os resultados dos estudos se contradizem ou não são reprodutíveis. A descoberta dos fatores genéticos e hereditários específicos para FRA permitiria a triagem das variantes e a identificação de indivíduos que estão em alto risco e se beneficiariam da profilaxia primária com penicilina ou da vacinação contra GAS⁵⁷.

6.4 Outros fatores

O status socioeconômico (renda familiar, nível de educação, desemprego) afeta vários fatores de risco potenciais para o desenvolvimento de IRA e CR⁵⁸⁻⁶⁰. Os potenciais fatores de risco/proteção que foram

identificados e demonstrados incluem fatores ambientais – quantidade de contatos sociais, aglomeração de agregados familiares e partilha de camas, recursos domésticos, lavanderia, condições de habitação; fatores de saúde – qualidade de vida, distância e acesso aos cuidados de saúde; e fatores de saúde e nutrição – estado de saúde, estado e serviços de saúde bucal, nutrição⁵⁸.

7. CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS

A faringite por GAS pode ser difícil de diferenciar de infecções virais, necessitando de um alto índice de suspeita e testes laboratoriais para confirmação. A FRA é uma doença inflamatória multiorgânica que afeta o coração (cardite), articulações (artrite e artralgia), cérebro (coreia de Sydenham), pele (eritema marginado) e tecido subcutâneo (nódulos subcutâneos). A CR é caracterizada por lesões valvares cardíacas típicas, classificadas como regurgitação e estenose, que podem ser complicadas com insuficiência cardíaca, arritmias, endocardite infecciosa ou fenômenos tromboembólicos⁶¹.

O diagnóstico de faringite por GAS depende de esfregaços de garganta para cultura, mas a presença do organismo pode representar colonização e não infecção. O isolamento de organismos de lesões cutâneas pode ser mais difícil devido à supercolonização por *Staphylococcus aureus*. A identificação de sorotipos usando tipagem T e análise do gene emm ainda é uma ferramenta de pesquisa¹.

O diagnóstico sorológico de manifestações imunomediadas, que ocorrem semanas após a infecção por GAS, é baseado nas respostas imunes do hospedeiro contra enzimas bacterianas, incluindo antiestreptolisina O (ASO), anti-DNase B, anti-hialuronidase, anti-NADase e anti-estreptoquinase. O título de ASO é o teste mais utilizado para confirmar a infecção estreptocócica antecedente, mas se os títulos de ASO forem muito baixos, os ensaios anti-DNase B ou anti-hialuronidase podem ser usados para estabelecer a infecção antecedente¹.

Nenhuma característica clínica ou teste laboratorial é diagnóstico de FRA, pois ele é feito usando uma combinação de critérios clínicos e laboratoriais com evidência de infecção antecedente por GAS, após a exclusão de outras causas de apresentação clínica⁴².

Descritos originalmente em 1944, os critérios de Jones forneceram uma estrutura para definir manifestações maiores e menores, com o objetivo de realizar um diagnóstico sindrômico de FRA. Os principais critérios e apresentações clínicas da IRA incluem⁶²:

- **Artrite** – geralmente poliartrite migratória/passageira assimétrica envolvendo predominantemente as grandes articulações – em 60 a 80% dos pacientes;
- **Pancardite** – valvulite, miocardite e pericardite – que pode ser clínica ou subclínica em 50 a 80%;

- **Envolvimento do sistema nervoso central** – por exemplo, coreia de Sydenham – em 10 a 30%;
- **Nódulos subcutâneos** – em 0 a 10%; e
- **Eritema marginatum** – em menos de 6%.

As manifestações menores incluem artralgia, febre, reagentes de fase aguda elevados (VHS, PCR) e intervalo PR prolongado no eletrocardiograma. Reagentes de fase aguda elevados apoiam o diagnóstico, incluindo velocidade de hemossedimentação (VHS) ≥ 60 mm/h e proteína C reativa (PCR) ≥ 3 mg/dL (≥ 30 mg/L). Faixas mais baixas de PCR e VHS podem ser observadas em grupos de alto risco e no contexto de coreia isolada (característica tardia) ou após tratamento anti-inflamatório, quando os níveis dos reagentes de fase aguda podem ter retornado ao normal. A eletrocardiografia (ECG) pode apresentar condução atrioventricular (AV) anormal com intervalo PR prolongado (>200 ms), representando bloqueio AV de primeiro grau, sendo a anormalidade mais comum. Isso raramente progride para bloqueio cardíaco completo e de segundo grau⁶².

A revisão mais recente dos critérios de Jones em 2015 incorporou três alterações importantes^{63,64}.

1) Estratificação de risco com base na endemicidade da doença – a alteração de 2015 identifica populações de baixo risco como aquelas com incidência de FRA <2 por 100 mil crianças em idade escolar/ano ou uma prevalência de CR ≤ 1 por 1.000 pacientes em qualquer idade/ano. Além disso, destaca que crianças, de populações de FRA sem baixo risco, devem ser consideradas de risco moderado a alto e tratadas igualmente;

2) Diferentes categorizações e implicações de CR, manifestações articulares, parâmetros de febre e inflamação dependentes de estratificações de risco populacional;

3) A recomendação de que todos os pacientes com suspeita ou confirmação de FRA sejam submetidos à ecocardiografia Doppler e ao reconhecimento da evidência ecocardiográfica de cardite como manifestação principal de FRA em populações de baixo e alto risco, com base em meta-análise que incluiu 23 estudos de cinco continentes, demonstrando que os pacientes com FRA apresentam prevalência ponderada de cardite subclínica de 16,8% e quase metade (44,7%) apresentou deterioração na função valvar ao longo do tempo.

Essas alterações melhoram o diagnóstico de FRA entre populações de risco moderado/alto e restabelecem os critérios de Jones como padrão-ouro internacional de diagnóstico da doença. Essa revisão também fornece orientações sobre o diagnóstico de FRA recorrente^{63,64}.

7.1 Diagnóstico de CR

As características clínicas da CR dependem de quais válvulas – normalmente as do lado esquerdo – são afetadas, do número de válvulas afetadas, da gravidade das lesões valvares e da presença de complicações associadas. A CR é resultado de espessamento e fibrose do aparelho valvar e fusão comissural⁶⁵.

Os principais sintomas clínicos são falta de ar durante atividades, repouso ou deitado, inchaço corporal, palpitações e dor no peito. As características do exame incluem sopros cardíacos e alterações nos sons cardíacos, características de sobrecarga de líquidos e aumento da câmara cardíaca. Alterações hemodinâmicas compensatórias podem permitir um período latente assintomático prolongado⁶⁵.

O diagnóstico de CR pode ser feito após um episódio confirmado de FRA, mas uma proporção significativa de pacientes se apresenta sem quaisquer sintomas prévios ou memória de ataque de FRA anterior, sendo apresentação inicial complicada por insuficiência cardíaca descompensada, arritmias, embolia sistêmica, endocardite infecciosa e hipertensão pulmonar. Algumas mulheres são diagnosticadas durante a gravidez. Cada lesão valvar está associada a características clínicas que orientam a avaliação e o manejo da doença. A avaliação clínica abrangente inclui um ECG e uma radiografia de tórax. A ecocardiografia é importante para confirmar os achados clínicos, o número e a gravidade das válvulas afetadas e analisar as consequências fisiológicas e complicações da CR e planejar o manejo^{65,66}.

7.2 Insuficiência mitral (IM)

Dados indicam que a regurgitação mitral é a lesão predominante na infância, com doença mista da válvula mitral e aórtica mista se apresentando como lesões dominantes no início da idade adulta⁶⁷. A valvulite mitral aguda causa dilatação anular e alongamento cordal do folheto anterior da valva mitral, fibrose, cicatrizes e contração de componentes do aparelho valvar mitral –folhetos valvares, cordas tendíneas e músculos papilares. Isso causa amarração excessiva do folheto posterior em relação ao folheto anterior da valva mitral e regurgitação da valva mitral. Raramente a IM reumática é causada por ruptura de cordas⁶⁶.

Os sintomas variam com a gravidade e a taxa de progressão da IM, aumento das pressões atrial esquerda, venosa pulmonar e arterial pulmonar e volumes e pressão diastólica final do ventrículo esquerdo (VE) elevados. A maioria dos pacientes tolera a IM crônica bem, sendo sua primeira apresentação clínica a insuficiência cardíaca avançada com débito cardíaco reduzido, congestão pulmonar ou disfunção ventricular esquerda irreversível⁶⁵.

A estenose mitral (EM) é rara na infância e mais comum durante a idade adulta. Resulta de espessamento de folhetos e cordas, fibrose e fusão. À medida que a abertura da válvula mitral se torna restrita, ocorre um

abaulamento dos folhetos na diástole⁶⁶. Com o estreitamento progressivo e a redução da área do orifício, a pressão atrial esquerda aumenta para manter o débito cardíaco. Assim como na hipertensão pulmonar por IM, a dilatação ventricular direita e a regurgitação tricúspide secundária se manifestam⁶⁷.

Os sintomas da EM podem surgir progressivamente ao longo de muitos anos, relacionados às alterações já mencionadas ou podem se desenvolver repentinamente devido à frequência cardíaca rápida, como, por exemplo, fibrilação atrial, ou sobrecarga aguda de volume. A doença valvar mitral mista com IM/EM predominante pode se manifestar de acordo com a progressão da CR⁶⁸.

Assim como a valvopatia mitral, a valvopatia aórtica na CR resulta do espessamento e arqueamento das pontas dos folhetos e da fusão comissural. A regurgitação aórtica (RA) tem início gradual e período assintomático prolongado. A estenose aórtica (EA) isolada, por sua vez, é uma manifestação incomum de CR e está relacionada a uma área reduzida do orifício aórtico⁷⁰. A sobrevivência é boa durante sua fase assintomática, mas com o desenvolvimento dos sintomas, a mortalidade excede 90% em poucos anos, com sintomas de insuficiência cardíaca e síncope associados ao pior prognóstico⁷¹.

A doença da válvula tricúspide ocorre como uma valvulite primária ou secundária a uma doença cardíaca significativa do lado esquerdo. A regurgitação tricúspide é mais comumente observada do que a estenose tricúspide. As características clínicas podem não ser aparentes, pois são encobertas pela doença concomitante do lado esquerdo ou podem ser rapidamente modificadas pela terapia diurética. A doença tricúspide primária tem grave impacto no prognóstico, já que causa insuficiência cardíaca direita e aumento da mortalidade⁷².

A doença cardíaca reumática multivalvular é comum e apresenta alto risco de disfunção ventricular, insuficiência cardíaca sintomática e morte. A avaliação clínica cuidadosa complementada por ecocardiografia abrangente pode diferenciar a gravidade de cada lesão valvar e orientar o manejo^{69,71}.

8. AVALIAÇÃO ABRANGENTE DA CR

8.1 Ecocardiografia

A ecocardiografia é necessária para avaliação de lesões valvares secundárias à CR, sendo padrão-ouro antes da intervenção cirúrgica ou por cateter. A ecocardiografia transesofágica pode ser necessário em alguns casos, especialmente em pacientes mais idosos, para melhor definir as características da CR. A lesão mais comum é a regurgitação mitral (RM), enquanto a estenose mitral (EM) é patognomônica de CR⁷³.

Na RM, a ecocardiografia bidimensional (2DE) mostra cordas alongadas causando prolapso do folheto anterior da valva mitral (LMA). Em casos agudos, seja por CR aguda ou por endocardite infecciosa sobreposta,

pode ocorrer ruptura cordal, considerada LMA instável juntamente com RM excêntrica grave. A imagem de fluxo colorido pode classificar a gravidade da RM. Dependendo da gravidade e cronicidade da RM, o átrio esquerdo e o ventrículo esquerdo dilatam. Os volumes sistólico e diastólico finais do ventrículo esquerdo e a fração de ejeção podem ser calculados usando os métodos de Simpson ou de comprimento de área⁷³.

Em pacientes com EM, a 2DE mostra fusão comissural e espessamento de cordas. O movimento restrito dos folhetos mitrais resulta em abaulamento. Normalmente, o folheto mitral posterior também é rígido e apresenta movimento paradoxal. A calcificação dos folhetos valvares pode ser observada em pacientes idosos. A gravidade da EM pode ser avaliada calculando a área da válvula mitral, mais comumente por meio de pressão derivada de Doppler e métodos de planimetria derivados de 2DE. O átrio esquerdo em pacientes com EM está aumentado e em alguns casos, pode apresentar trombo na cavidade ou em seu apêndice. A regurgitação tricúspide com dilatação das câmaras do lado direito é observada naqueles com hipertensão pulmonar significativa secundária à EM grave⁷³.

O envolvimento da válvula aórtica devido à CR é associado à RM, à EM ou a ambas. Embora a regurgitação aórtica (RA) seja mais comum que a estenose aórtica, ambas podem coexistir. Os folhetos das válvulas ficarão mais espessos, especialmente ao nível das bordas. A fusão comissural com restrição do movimento dos folhetos é patognomônica de processo reumático crônico. Em pacientes com RA, o defeito de coaptação e o prolapso do folheto são facilmente demonstráveis na ecocardiografia. A imagem de fluxo colorido quantifica a gravidade da RA. O ventrículo esquerdo está aumentado e o tamanho do átrio esquerdo geralmente é normal, a menos que a RM esteja associada⁷⁴.

A ecocardiografia tridimensional (3DE) permite a visualização de todo o aparelho valvar mitral e a avaliação da gravidade da EM e da RM. A imagem Doppler colorida 3DE em tempo real mede a área de superfície de isovelocidade proximal (PISA), sem suposições geométricas ou a exigência de um fator de correção de ângulo⁷⁵. Da mesma forma, a área da seção transversal da vena contracta é determinada com mais precisão pelo 3DE⁷⁶. O mecanismo da RM mostrado no 3DE ajuda o cirurgião a prever a complexidade do reparo da válvula. O papel do 3DE está se expandindo nas lesões da valva aórtica, sendo potencialmente útil para orientar o reparo da válvula⁷⁷.

8.2 Ecocardiografia portátil

O uso da ecocardiografia portátil foi demonstrado nos primeiros estudos de triagem de escolares assintomáticos com avaliações coloridas, Doppler e morfológicas comparáveis⁷⁸. Esses equipamentos atendem às necessidades diagnósticas, sendo uma tecnologia acessível e barata, principalmente em países endêmicos de CDR, e utilizada de forma bem-

sucedida na prática clínica e na pesquisa⁷⁹. Apesar das limitações, sua capacidade de visualizar com precisão e baixo custo uma válvula reumática, de avaliar a função ventricular esquerda e de excluir derrames pericárdicos em ambientes remotos é considerada eficiente⁸⁰.

8.3 Cateterismo cardíaco

O cateterismo cardíaco raramente é necessário para diagnosticar ou definir o tratamento. Existem, no entanto, algumas situações em que o cateterismo e a angiografia podem ser necessários para o planejamento do tratamento adequado. Pacientes idosos agendados para cirurgia valvar, por exemplo, precisam da angiografia coronária para descartar a presença de doença arterial coronariana (DAC) significativa. Em geral, homens com CR com mais de 40 anos e mulheres com mais de 50 anos devem ser submetidos a angiografia coronária antes da cirurgia valvar⁸¹.

Como a CR envolve múltiplas válvulas em uma grande proporção de pacientes, a avaliação da gravidade da lesão na presença de outra doença valvular concomitante pode ser problemática utilizando a ecocardiografia⁷⁰. Nesse caso, a presença de disfunção diastólica ventricular esquerda, por exemplo, pode subestimar a gravidade da EM medida pelos métodos de intervalo de pressão Doppler⁷³.

A medição direta do gradiente transmitral no cateterismo, por sua vez, pode ajudar a avaliar melhor a gravidade da EM, enquanto a angiografia do ventrículo esquerdo e da raiz da aorta é capaz de complementar as informações sobre a gravidade da regurgitação obtidas na ecocardiografia em pacientes com múltiplas lesões estenóticas e regurgitantes. A medição direta das pressões, gradientes transvalvares e fluxo sanguíneo também pode ser necessária quando há discrepância entre sintomas, achados clínicos e ecocardiografia. Os dados do cateterismo cardíaco podem, portanto, ajudar a ajustar as decisões de tratamento⁷³.

8.4 Ressonância magnética

A ressonância magnética cardiovascular (RMC) multiparamétrica combina uma variedade de pulsos de radiofrequência transmitidos e gradientes magnéticos na presença de um campo magnético (sequências de pulso), permitindo uma avaliação abrangente de CR. Uma vantagem da RMC sobre a ecocardiografia na CR é a capacidade de fornecer informações precisas e reproduzíveis sobre as características do tecido, incluindo fibrose miocárdica e edema⁸².

Ao contrário da ecocardiografia, a RMC não depende da presença de janelas acústicas adequadas e da experiência do operador para obter consistentemente imagens interpretáveis, e pode fornecer informações diagnósticas adicionais quando a imagem ecocardiográfica está abaixo do ideal^{83,84}. Suas limitações na avaliação da doença valvar incluem a relativa

incapacidade de ser usada em pacientes com certos tipos de implantes metálicos⁸⁵.

Todas as válvulas protéticas são seguras para imagens CMR. Porém, produzem artefatos locais, o que limita a capacidade da RMC de avaliar a estrutura detalhada de uma válvula protética. Embora a tecnologia possa fornecer informações de pesquisa importantes, é um recurso raro e caro em países endêmicos de DCR e os dados sobre o significado prognóstico da RMC na DCR são escassos⁸⁵.

9. POSSÍVEIS INTERVENÇÕES

9.1 Intervenções baseadas em cateter

A valvotomia mitral percutânea (VMP) por balão é o procedimento de escolha em pacientes com EM grave ou sintomática. Pontuações que incorporam características morfológicas adversas da válvula e do aparelho subvalvar determinam sua adequação⁸⁶. Entre pacientes adequados sem fibrilação atrial ou outras contraindicações, ensaios randomizados demonstraram resultados agudos e de médio prazo duráveis que não são diferentes da comissurotomia cirúrgica^{87,88}. Também há experiência limitada com valvotomia por balão na estenose da válvula aórtica e tricúspide⁸⁹.

9.2 Cirurgia cardíaca

Uma vez sintomática, a cirurgia cardíaca se torna a única opção que salva vidas para a maioria dos pacientes com CR. Porém, essa opção não está amplamente disponível em áreas endêmicas. Na África, a falta de acesso é mais evidente. A população que vivem na África Subsaariana, fora da África do Sul, têm acesso a apenas 22 centros cardíacos. Mesmo com a estimativa mais conservadora, o continente necessitaria de mais 400 centros cardíacos com uma capacidade comparável aos existentes⁹⁰. Dados os lentos avanços na prevenção feitos nos últimos 15 anos, a cirurgia continuará a ser parte integrante do tratamento da CR por muito tempo. Além disso, a identificação de pacientes aptos exigiria uma capacitação diagnóstica significativa em sistemas com recursos e conhecimentos limitados⁹¹.

A RM sintomática é a principal patologia que se apresenta nas primeiras duas décadas de vida. Até um terço desses pacientes já precisa de cirurgia para RM descompensada durante sua apresentação⁹². Aqueles que não necessitam de cirurgia durante a fase aguda geralmente precisam logo depois. Esses pacientes apresentam folhetos tipicamente finos e flexíveis, sem cicatrizes, mas com um aumento significativo no diâmetro do anel mitral. Ecocardiograficamente, isso é evidente como um jato de regurgitação direcionado posteriormente, muitas vezes associado à prolapso⁹³. Em três em cada quatro casos, as cordas tendíneas são alongadas e em alguns até rompidas⁹⁴.

No outro extremo do espectro da progressão agressiva da doença está a EM juvenil sintomática. Dados de um estudo etíope, um terço das crianças com menos de 15 anos com DCR sintomática desenvolveram EM⁹⁵. Embora a RM pura em crianças tenha resultados satisfatórios com reparo⁹⁶ e a EM mostre melhores resultados a longo prazo após valvoplastia com balão⁹⁷ do que após a cirurgia⁹⁸, a progressão agressiva da doença da DCR que se apresenta na infância é caracterizada por multivalvular envolvimento na maioria dos pacientes que necessitam de cirurgia protética⁹⁵.

Embora os pacientes cirúrgicos que participaram de estudos durante as décadas de 1960 e 1970 estivessem em grande parte na faixa dos 20 a 30 anos⁹⁹, os pacientes de hoje chegam à cirurgia entre os 40 e 50 anos nas populações urbanas de países limítrofes – principalmente países de renda média alta¹⁰⁰. Com dois terços dos pacientes mitrais com mais de 40 anos apresentando graus de espessamento e rigidez dos folhetos¹⁰¹, o grupo reparável é limitado a uma minoria dos pacientes e mesmo com técnicas cirúrgicas sofisticadas apresenta altas taxas de reoperação¹⁰².

Nesse caos, as soluções protéticas precisam resolver o dilema da degeneração precoce em válvulas bioprotéticas¹⁰³ versus complicações tromboembólicas elevadas¹⁰⁴ em válvulas mecânicas para as quais a adesão é mais desafiadora¹⁰⁵. Considerando o acesso limitado à cirurgia cardíaca aberta em países onde a CR é prevalente¹⁰⁶, os implantes transcaterter simplificados de válvulas sintéticas de longa duração e acessíveis podem ser a chave para uma terapia cirúrgica acessível da CR em pacientes mais afetados pela doença¹⁰⁷.

REFERÊNCIAS

1. Gewitz MH, et al. Revision of the Jones Criteria for the diagnosis of acute rheumatic fever in the era of Doppler echocardiography: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2015;131:1806–1818.
2. Denny FW, Wannamaker LW, Brink WR, Rammelkamp CH Jr, Custer EA. Prevention of rheumatic fever; treatment of the preceding streptococcal infection. *J Am Med Assoc*. 1950;143:151–153.
3. Stollerman GH, Rusoff JH, Hirschfeld I. Prophylaxis against group A streptococci in rheumatic fever; the use of single monthly injections of benzathine penicillin G. *N Engl J Med*. 1955;252:787–792.
4. Carapetis JR. The stark reality of rheumatic heart disease. *Eur Heart J*. 2015;36:1070–1073.
5. Quinn RW. Comprehensive review of morbidity and mortality trends for rheumatic fever, streptococcal disease, and scarlet fever: the decline of rheumatic fever. *Rev Infect Dis*. 1989;11:928–953.

6. Ellis NM, Li Y, Hildebrand W, Fischetti VA, Cunningham MW. T cell mimicry and epitope specificity of cross-reactive T cell clones from rheumatic heart disease. *J Immunol.* 2005;175:5448–56.
7. Ellis NM, Kurahara DK, Vohra H, et al. Priming the immune system for heart disease: a perspective on group A streptococci. *J Infect Dis.* 2010;202:1059–67.
8. Fae KC, da Silva DD, Oshiro SE, et al. Mimicry in recognition of cardiac myosin peptides by heart intralesional T cell clones from rheumatic heart disease. *J Immunol.* 2006;176:5662–70.
9. Tandon R, Sharma M, Chandrashekhar Y, Kotb M, Yacoub MH, Narula J. Revisiting the pathogenesis of rheumatic fever and carditis. *Nat Rev Cardiol.* 2013;10:171–7.
10. Galvin JE, Hemric ME, Ward K, Cunningham MW. Cytotoxic mAb from rheumatic carditis recognizes heart valves and laminin. *J Clin Invest.* 2000;106:217–24.
11. Williamson DA, Smeesters PR, Steer AC, et al. M protein analysis of streptococcus pyogenes isolates associated with acute rheumatic fever in New Zealand. *J Clin Microbiol.* 2015;53:3618–20.
12. Fraser WJ, Haffejee Z, Cooper K. Rheumatic aschoff nodules revisited— an immunohistological reappraisal of the cellular-component. *Histopathology.* 1995;27:457–61.
13. Scalzi V, Hadi HA, Alessandri C, et al. Anti-endothelial cell antibodies in rheumatic heart disease. *Clin Exp Immunol.* 2010;161:570–5.
14. Butcher JT, Simmons CA, Warnock JN. Mechanobiology of the aortic heart valve. *J Heart Valve Dis.* 2008;17:62–73.
15. Cunningham MW. Rheumatic fever revisited. *Nat Rev Cardiol.* 2014;11:123.
16. Romani L, Steer AC, Whitfeld MJ, Kaldor JM. Prevalence of scabies and impetigo worldwide: a systematic review. *Lancet Infect Dis.* 2015;15:960–7.
17. Bryant PA, Robins-Browne R, Carapetis JR, Curtis N. Some of the people, some of the time: susceptibility to acute rheumatic fever. *Circulation.* 2009;119:742–53.

18. Carapetis JR, Currie BJ. Group A streptococcus, pyoderma, and rheumatic fever. *Lancet*. 1996;347:1271–2.
19. Boukadida J, Hannechi N, Boukadida N, Ben Said H, Elmherbech H, Errai S. Beta-haemolytic streptococci in acute pharyngitis. *East Mediterr Health J*. 2003;9:172–7.
20. Benouda A, Sibile S, Ziane Y, Elouennass M, Dahani K, Hassani A. Place of *Streptococcus pyogenes* in the throat infection in Morocco and overview of its susceptibility to antibiotics. *Pathol Biol (Paris)*. 2009;57:76–80.
21. McMillanDJ, Dreze PA, Vu T, et al. Updated model of group A *Streptococcus* M proteins based on a comprehensive worldwide study. *Clin Microbiol Infect* [Publ Eur Soc Clin Microbiol Infect Dis]. 2013;19:E222–9.
22. Sanderson-Smith M, De Oliveira DM, Guglielmini J, et al. A systematic and functional classification of *Streptococcus pyogenes* that serves as a new tool for molecular typing and vaccine development. *J Infect Dis*. 2014;210:1325–38.
23. Steer AC, Jenney AW, Kado J, et al. Prospective surveillance of streptococcal sore throat in a tropical country. *Pediatr Infect Dis J*. 2009;28:477–82.
24. Engel ME, Muhamed B, Whitelaw AC, Musvosvi M, Mayosi BM, Dale JB. Group A streptococcal emm type prevalence among symptomatic children in Cape Town and potential vaccine coverage. *Pediatr Infect Dis J*. 2013.
25. Carapetis JR, McDonald M, Wilson NJ. Acute rheumatic fever. *Lancet*. 2005;366:155–68.
26. Lawrence JG, Carapetis JR, Griffiths K, Edwards K, Condon JR. Acute rheumatic fever and rheumatic heart disease: incidence and progression in the Northern Territory of Australia, 1997 to 2010. *Circulation*. 2013;128:492–501.
27. Rothenbühler M, O’Sullivan CJ, Stortecky S, et al. Active surveillance for rheumatic heart disease in endemic regions: a systematic review and meta-analysis of prevalence among children and adolescents. *Lancet Glob Health*. 2014;2:717–26.

28. Nana M, Stergiopoulos K. Pregnancy complicated by valvular heart disease: an update. *J Am Heart Assoc.* 2014;3:e000712.
29. Otto H, Saether SG, Banteyruga L, Haugen BO, Skjaerpe T. High prevalence of subclinical rheumatic heart disease in pregnant women in a developing country: an echocardiographic study. *Echocardiography.* 2011;28:1049–53.
30. Carapetis JR, Steer AC, Mulholland EK, Weber M. The global burden of group A streptococcal diseases. *Lancet Infect Dis.* 2005;5:685–94.
31. Murray CJ, Vos T, Lozano R, et al. Disability-adjusted life years (DALYs) for 291 diseases and injuries in 21 regions, 1990–2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet.* 2012;380:2197–223.
32. Katzenellenbogen JM, Knuiman MW, Sanfilippo FM, Hobbs MST, Thompson SC. Prevalence of stroke and coexistent conditions: disparities between Indigenous and non-Indigenous Western Australians. *Int J Stroke.* 2014;9:61–8.
33. Yacoub Wasef SZ. Gender differences in systemic lupus erythematosus. *Gend Med.* 2004;1:12–17.
34. Say L, et al. Global causes of maternal death: a WHO systematic analysis. *Lancet Glob Health.* 2014;2:e323–e333.
35. Brown A, McDonald MI, Calma T. Rheumatic fever and social justice. *Med J Aust.* 2007;186:557–558.
36. Riaz BK, et al. Risk factors of rheumatic heart disease in Bangladesh: a case–control study. *J Health Popul Nutr.* 2013;31:70–77.
37. Quinn RW. Epidemiology of group A streptococcal infections — their changing frequency and severity. *Yale J Biol Med.* 1982;55:265–270.
38. Carapetis JR, Currie BJ. Rheumatic fever in a high incidence population: the importance of monoarthritis and low-grade fever. *Arch Dis Child.* 2001;85:223–227.

39. Steer AC, Carapetis JR, Nolan TM, Shann F. Systematic review of rheumatic heart disease prevalence in children in developing countries: the role of environmental factors. *J Paediatr Child Health*. 2002;38:229–234.
40. Gordis L. Effectiveness of comprehensive-care programs in preventing rheumatic fever. *N Engl J Med*. 1973;289:331–335.
41. Omurzakova NA, et al. High incidence of rheumatic fever and rheumatic heart disease in the republics of Central Asia. *Int J Rheum Dis*. 2009;12:79–83.
42. Carapetis JR, Beaton A, Cunningham MW, Guilherme L, Karthikeyan G, Mayosi BM, Sable C, Steer A, Wilson N, Wyber R, et al. Acute rheumatic fever and rheumatic heart disease. *Nat. Rev. Dis. Primers*. 2016;2:15084.
43. Raynes J, Frost HRC, Williamson D, Young PG, Baker E, Steemson JD, Loh JM, Proft T, Dunbar R, Carr PEA, et al. Serological Evidence of Immune Priming by Group A Streptococci in Patients with Acute Rheumatic Fever. *Front. Microbiol*. 2016;7:1119.
44. Webb RH, Grant C, Harnden A. Acute rheumatic fever. *BMJ*. 2015;351:3443.
45. Perricone C, Rinkevich S, Blank M, Landa-Rouben N, Alessandri C, Conti F, Leor J, Shoenfeld Y, Vatesini G. The autoimmune side of rheumatic fever. *Isr. Med. Assoc. J*. 2014;16:654–655.
46. Henningham A, Davies MR, Uchiyama S, van Sorge NM, Lund S, Chen KT, Walker M.J, Cole JN, Nizet V. Virulence role of the GlcNAc side chain of the lancefield cellwall carbohydrate antigen in non-M1-serotype group A Streptococcus. *mBio*. 2018;9:e02294-17.
47. Bennett J, Moreland NJ, Oliver J, Crane J, Williamson DA, Sika-Paotonu D, Harwood M, Upton A, Smith S, Carapetis J, et al. Understanding group A streptococcal pharyngitis and skin infections as causes of rheumatic fever: Protocol for a prospective disease incidence study. *BMC Infect. Dis*. 2019;19:633.

48. Thomas S, Bennett J, Jack S, Oliver J, Purdie G, Upton A, Baker MG. Descriptive analysis of group a streptococcus in skin swabs and acute rheumatic fever, Auckland, New Zealand, 2010–2016. *Lancet Reg. Health West. Pac.* 2021;8:100101.
49. Parks T, Smeesters PR, Steer AC. Streptococcal skin infection and rheumatic heart disease. *Curr. Opin. Infect. Dis.* 2012;25:145–153.
50. McDonald M, Currie BJ, Carapetis JR. Acute rheumatic fever: A chink in the chain that links the heart to the throat? *Lancet Infect. Dis.* 2004;4:40–245.
51. Bowen AC, Mahé A, Hay RJ, Andrews RM, Steer AC, Tong S, Carapetis J. The global epidemiology of impetigo: a systematic review of the population prevalence of impetigo and pyoderma. *PLoS ONE.* 2015;10:e0136789.
52. Woldu B, Bloomfield GS. Rheumatic heart disease in the twenty-first century. *Curr. Cardiol. Rep.* 2016;18:96.
53. Engel ME, Stander R, Vogel J, Adeyemo AA, Mayosi BM. Genetic susceptibility to acute rheumatic fever: a systematic review and meta-analysis of twin studies. *PLoS ONE.* 2011;6:e25326.
54. Ramasawmy R, Spina GS, Fae KC, Pereira AC, Nisihara R, Reason IJM, Grinberg M, Tarasoutchi F, Kalil J, Guilherme L. Association of Mannose-Binding Lectin Gene Polymorphism but Not of Mannose-Binding Serine Protease 2 with Chronic Severe Aortic Regurgitation of Rheumatic Etiology. *Clin. Vaccine Immunol.* 2008;15:932–936.
55. Catarino SJ, Boldt AB, Beltrame MH, Nisihara RM, Reason IJM. Association of MASP2 Polymorphisms and protein levels with rheumatic fever and rheumatic heart disease. *Hum. Immunol.* 2014;75:1197–1202.
56. Machipisa T, Chong M, Muhamed B, Chishala C, Shaboodien G, Pandie S, de Vries J, Laing N, Joachim A, Daniels R, et al. Association of novel locus with rheumatic heart disease in black african individuals: findings from the RHDGen Study. *JAMA Cardiol.* 2021;6:1000–1011.
57. Parks T, Mirabel MM, Kado J, Auckland K, Nowak J, Rautanen A, Mentzer AJ, Marijon E, Jouven X, Perman ML, et al. Association between a common

immunoglobulin heavy chain allele and rheumatic heart disease risk in Oceania. *Nat. Commun.* 2017;8:14946.

58. Okello E, Kakande B, Sebatta E, Kayima J, Kuteesa M, Mutatina B, Nyakoojo W, Lwabi P, Mondo CK, Odoi-Adome R, et al. Socioeconomic and environmental risk factors among rheumatic heart disease patients in Uganda. *PLoS ONE.* 2012;7:e43917.

59. Kingué S, Ba SA, Balde D, Diarra MB, Anzouan-Kacou J-B, Anisubia B, Damorou J-M, Ndobu P, Menanga A, Kane A, et al. The VALVAFRIC study: A registry of rheumatic heart disease in Western and Central Africa. *Arch. Cardiovasc. Dis.* 2016;109:321–329.

60. Baker MG, Gurney J, Oliver J, Moreland NJ, Williamson DA, Pierse N, Wilson N, Merriman TR, Percival T, Murray C, et al. Risk Factors for acute rheumatic fever: literature review and protocol for a case-control study in New Zealand. *Int. J. Environ. Res. Public Health.* 2019;16:4515.

61. Cunningham MW. Pathogenesis of group A streptococcal infections. *Clin. Microbiol. Rev.* 2000;13:470–511.

62. Karthikeyan G, Guilherme L. Acute rheumatic fever. *Lancet.* 2018;392:161–174.

63. Beaton A, Carapetis J. The 2015 revision of the Jones criteria for the diagnosis of acute rheumatic fever: Implications for practice in low-income and middle-income countries. *Heart Asia.* 2015;7:7–11.

64. Szczygielska I, Hernik E, Kołodziejczyk B, Gazda A, Maslińska M, Gietka P. Rheumatic fever—new diagnostic criteria. *Reumatologia.* 2018;56:37.

65. Kumar RK, Antunes MJ, Beaton A, Mirabel M, Nkomo VT, Okello E, Regmi PR, Reményi B, Sliwa-Hähnle K, Zühlke LJ, et al. Contemporary diagnosis and management of rheumatic heart disease: implications for closing the gap: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation.* 2020;142:e337–e357.

66. Remenyi B, ElGuindy A, Smith SC, Yacoub M, Holmes DR. Valvular aspects of rheumatic heart disease. *Lancet.* 2016;387:1335–1346.

67. Yeong M, Silbery M, Finucane K, Wilson NJ, Gentles TL. Mitral valve geometry in paediatric rheumatic mitral regurgitation. *Pediatr. Cardiol.* 2015;36:827–834.
68. Vahanian A, Beyersdorf F, Praz F, Milojevic M, Baldus S, Bauersachs J, Capodanno D, Conradi L, De Bonis M, De Paulis R. 2021 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease: Developed by the Task Force for the management of valvular heart disease of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur. J. CardioThorac. Surg.* 2021;60:727–800.
69. Gentles TL, Finucane AK, Remenyi B, Kerr AR, Wilson NJ. Ventricular function before and after surgery for isolated and combined regurgitation in the young. *Ann. Thorac. Surg.* 2015;100:1383–1389.
70. Zuhlke L, Engel M, Karthikeyan G, Rangarajan S, Mackie P, Cupido B, Mauff K, Islam S, Daniels R, Francis V, et al. Clinical outcomes in 3343 children and adults with rheumatic heart disease from 14 low- and middle-income countries: two-year follow-up of the Global Rheumatic Heart Disease Registry (the REMEDY Study). *Circulation.* 2016;134:1456–1466.
71. Généreux P, Stone GW, O’Gara PT, Marquis-Gravel G, Redfors B, Giustino G, Pibarot P, Bax JJ, Bonow RO, Leon MB. Natural History, Diagnostic Approaches, and Therapeutic Strategies for Patients with Asymptomatic Severe Aortic Stenosis. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2016;67:2263–2288.
72. Watkins DA, Beaton AZ, Carapetis JR, Karthikeyan G, Mayosi BM, Wyber R, Yacoub MH, Zühlke LJ. Rheumatic heart disease worldwide: JACC Scientific Expert Panel. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2018;72:1397–1416.
73. Baumgartner H, Hung J, Bermejo J, et al. Echocardiographic assessment of valve stenosis: EAE/ASE recommendations for clinical practice. *Eur J Echocardiogr.* 2009;10:1–25.
74. Lancellotti P, Moura L, Pierard LA, et al. European Association of Echocardiography recommendations for the assessment of valvular

regurgitation. Part 2: mitral and tricuspid regurgitation (native valve disease). *Eur J Echocardiogr.* 2010;11:307–32.

75. de Agustin JA, Mejia H, Viliani D, et al. Proximal flow convergence method by three-dimensional color Doppler echocardiography for mitral valve area assessment in rheumatic mitral stenosis. *J Am Soc Echocardiogr.* 2014;27:838–45.

76. Apor AN, Nagy A, Merkely B. The role and potential of 3D echocardiography in the assessment of mitral regurgitation. *Eur Cardiol.* 2012;8:165–70.

77. Chikwe J, Adams DH, Su KN, et al. Can three dimensional echocardiography accurately predict complexity of mitral valve repair? *Eur J Cardiothorac Surg.* 2012;41:518–24.

78. Zuhlke LJ, Engel ME, Nkepu S, Mayosi BM. Evaluation of a focussed protocol for hand-held echocardiography and computer-assisted auscultation in detecting latent rheumatic heart disease in scholars. *Cardiol Young.* 2015:1–10.

79. Saxena A. Rheumatic heart disease screening by “point-of-care” echocardiography: an acceptable alternative in resource limited settings? *Transl Pediatr.* 2015;4:210–3.

80. SeraphimA, Paschou SA, Grapsa J, Nihoyannopoulos P. Pocket-sized echocardiography devices: one stop shop service? *J Cardiovasc Ultrasound.* 2016;24:1–6.

81. Narang R, Chadha DS, Goel K, et al. Screening coronary angiography prior to surgery in rheumatic valvular heart disease: a study of 2,188 patients. *J Heart Valve Dis.* 2009;18:455–60.

82. Shriki J, Talkin B, Thomas IC, Farvid A, Colletti PM. Delayed gadolinium enhancement in the atrial wall: a novel finding in 3 patients with rheumatic heart disease. *Tex Heart Inst J.* 2011;38:56–60.

83. Cawley PJ, Maki JH, Otto CM. Cardiovascular magnetic resonance imaging for valvular heart disease: technique and validation. *Circulation*. 2009;119:468–78.
84. Karamitsos TD, Myerson SG. The role of cardiovascular magnetic resonance in the evaluation of valve disease. *Prog Cardiovasc Dis*. 2011;54:276–86.
85. Lopez-Mattei JC, Shah DJ. The role of cardiac magnetic resonance in valvular heart disease. *Methodist DeBakey Cardiovasc J*. 2013;9:142–8.
86. Wilkins GT, Weyman AE, Abascal VM, Block PC, Palacios IF. Percutaneous balloon dilatation of the mitral valve: an analysis of echocardiographic variables related to outcome and the mechanism of dilatation. *Br Heart J*. 1988;60:299–308.
87. Reyes VP, Raju BS, Wynne J, et al. Percutaneous balloon valvuloplasty compared with open surgical commissurotomy for mitral stenosis. *N Engl J Med*. 1994;331:961–7.
88. Ben Farhat M, Ayari M, Maatouk F, et al. Percutaneous balloon versus surgical closed and open mitral commissurotomy: seven-year follow-up results of a randomized trial. *Circulation*. 1998;97:245–50.
89. Rifaie O, El-Itriby A, Zaki T, Abdeldayem TM, Nammass W. Immediate and long-term outcome of multiple percutaneous interventions in patients with rheumatic valvular stenosis. *EuroIntervention J EuroPCR Collab Work Group Interv Cardiol Eur Soc Cardiol*. 2010;6:227–32.
90. Yankah C, Fynn-Thompson F, Antunes M, et al. Cardiac surgery capacity in sub-saharan Africa: quo vadis? *Thorac Cardiovasc Surg*. 2014;62:393–401.
91. Zühlke LJ, Karthikeyan G. Primary prevention for rheumatic fever. *Glob Heart*. 2013;8:221–6.
92. Bitar FF, Hayek P, Obeid M, Gharzeddine W, Mikati M, Dbaibo GS. Rheumatic fever in children: a 15-year experience in a developing country. *Pediatr Cardiol*. 2000;21:119–22.

93. EssopMR, Nkomo VT. Rheumatic and nonrheumatic valvular heart disease: epidemiology, management, and prevention in Africa. *Circulation*. 2005;112:3584–91.
94. Antunes MJ, Kinsley RH. Mitral valve annuloplasty: results in an underdeveloped population. *Thorax*. 1983;38:730–6.
95. Tadele H, Mekonnen W, Tefera E. Rheumatic mitral stenosis in children: more accelerated course in sub-Saharan patients. *BMC Cardiovasc Disord*. 2013;13:95.
96. Remenyi B, Webb R, Gentles T, et al. Improved longterm survival for rheumatic mitral valve repair compared to replacement in the young. *World J Pediatr Congenit Heart Surg*. 2013;4:155–64.
97. Tomai F, Gaspardone A, Versaci F, et al. Twenty year follow-up after successful percutaneous balloon mitral valvuloplasty in a large contemporary series of patients with mitral stenosis. *Int J Cardiol*. 2014;177:881–5.
98. Geldenhuys A, Koshy JJ, Human PA, Mtwale JF, Brink JG, Zilla P. Rheumatic mitral repair versus replacement in a threshold country: the impact of commissural fusion. *J Heart Valve Dis*. 2012;21:424–32.
99. AntunesMJ, Wessels A, Sadowski RG, et al. Medtronic Hall valve replacement in a third-world population group. A review of the performance of 1000 prostheses. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1988;95:980–93.
100. Bakir I, Onan B, Onan IS, GulM, Uslu N. Is rheumatic mitral valve repair still a feasible alternative?: indications, technique, and results. *Tex Heart Inst J*. 2013;40:163–9.
101. Marcus RH, Sareli P, Pocock WA, Barlow JB. The spectrum of severe rheumatic mitral valve disease in a developing country. Correlations among clinical presentation, surgical pathologic findings, and hemodynamic sequelae. *Ann Intern Med*. 1994;120:177–83.
102. Waikittipong S. Mitral valve repair for rheumatic mitral regurgitation: mid-term results. *Asian Cardiovasc Thorac Ann*. 2015;23:658–64.

103. Antunes MJ. Bioprosthetic valve replacement in children—long-term follow-up of 135 isolated mitral valve implantations. *Eur Heart J.* 1984;5:913–8.
104. Katircioglu SF, Ulus AT, Yamak B, Ozsoyler I, Birincioglu L, Tasdemir O. Acute mechanical valve thrombosis of the St. Jude medical prosthesis. *J Card Surg.* 1999;14:164–8.
105. Zilla P, Brink J, Human P, Bezuidenhout D. Prosthetic heart valves: catering for the few. *Biomaterials.* 2008;29:385–406.
106. Sliwa K, Zilla P. Rheumatic heart disease: the tip of the iceberg. *Circulation.* 2012;125:3060–2.
107. Sliwa K, Johnson MR, Zilla P, Roos-Hesselink JW. Management of valvular disease in pregnancy: a global perspective. *Eur Heart J.* 2015;36:1078–89.

CAPÍTULO 18

CARDIOMIOPATIAS: CLASSIFICAÇÕES, TIPOS, CAUSAS, MANIFESTAÇÕES, DIAGNÓSTICOS E MÉTODOS DE GERENCIAMENTO

Breno Rodrigues Lobo;
Eliza Maria Novaes;
Giselle Alves de Andrade;
Laís Villela Costa Vazquez;
Lisiê de Azevedo Schenkel Kasper Soares;
Luana da Cunha Tavares Amaral;
Lucas Cauneto Silveira;
Thiago Pineli Ribeiro

RESUMO

As cardiomiopatias são um grupo misto de doenças do miocárdio, definidas por anormalidades estruturais ou funcionais que afetam negativamente a função de bombeamento do coração. Em alguns tipos, ocorre obstrução ao fluxo sanguíneo durante o ciclo cardíaco. A American Heart Association descreve as cardiomiopatias como um grupo heterogêneo de doenças do miocárdio associadas a disfunção mecânica e/ou elétrica, que geralmente exibem hipertrofia ventricular inadequada ou dilatação devido a uma variedade de etiologias, em sua maioria de origem genética. As cardiomiopatias podem ser restritas ao coração ou fazer parte de distúrbios sistêmicos generalizados, muitas vezes levando à morte cardiovascular ou incapacidade progressiva relacionada à insuficiência cardíaca. Anteriormente, as cardiomiopatias eram divididas em primárias e secundárias. Enquanto uma cardiomiopatia primária estava restrita ao músculo cardíaco, uma cardiomiopatia secundária fazia parte de um distúrbio sistêmico afetando múltiplos órgãos. Atualmente, são utilizadas classificações novas e mais apropriadas. Avanços na medicina clínica e genômica têm contribuído para uma melhor detecção e compreensão das cardiomiopatias. Casos de morte súbita por problemas cardíacos têm aumentado a conscientização sobre essas condições.

PALAVRAS-CHAVE: Cardiomiopatias; Cardiomiopatia dilatada; Cardiomiopatia hipertrófica; Cardiomiopatia restritiva; Cardiomiopatia arritmogênica

1. CLASSIFICAÇÕES DAS CARDIOMIOPATIAS

1.1 HISTÓRIA DAS CLASSIFICAÇÕES

A primeira descrição sobre a circulação normal foi feita por William Harvey, em 1628, em sua monografia sobre o movimento do coração. Quase 40 décadas depois, o Dr. Richard Lower relatou a infecção cardíaca e o abscesso, condições capazes de comprometer a circulação sanguínea, além de casos observados de dilatação cardíaca em pacientes com insuficiência cardíaca¹. No século 18, a insuficiência cardíaca passou a ser atribuída, principalmente, à doença cardíaca valvular, enquanto, na última parte do século XIX, a doença cardíaca não valvular era referida como miocardite crônica. Subentendia-se, ainda nessa época, que a inflamação era a causadora da doença cardíaca². Em 1891, Krehl descreveu doenças idiopáticas do músculo cardíaco e, em 1901, Josserand & Galvardin introduziram o termo doença miocárdica primária^{1,2}.

A consideração de que a miocardite era uma doença inflamatória do músculo cardíaco e a miocardiose inserida como outras doenças miocárdicas foi Blankerhorn & Gall, em 1956. No ano seguinte, o termo cardiomiopatia foi utilizado pela primeira vez por Wallace Brigden, para se referir a doenças miocárdicas não coronarianas incomuns de etiologia desconhecida. Goodwin descreveu, em 1961, a cardiomiopatia congestiva caracterizada por dilatação e insuficiência cardíaca de etiologia diferente e em grande parte desconhecida. A Organização Mundial da Saúde (OMS) passou a usar o termo cardiomiopatia em 1968, para designar doença miocárdica de etiologia desconhecida, caracterizada por insuficiência cardíaca e cardiomegalia².

Em 1971, Oakley descreveu a cardiomiopatia como um distúrbio do músculo cardíaco de causa desconhecida, sendo, nesse mesmo ano, sugerida por John Goodwin a classificação da cardiomiopatia primária, abandonando o termo cardiomiopatia secundária e classificando a cardiomiopatia de acordo com a doença de base. Mas, essa mudança era complexa e não incluía todos os casos. Foi então que, em 1972, Goodwin & Oakley se juntaram para relatar a cardiomiopatia como uma doença miocárdica de causa desconhecida, classificando a condição com base em achados patológicos funcionais, como cardiomiopatia congestiva, hipertrófica (com ou sem obstrução) e obliterativa. Essa última, porém, precisou ser classificada como doença específica do músculo cardíaco devido à sua raridade³.

Praticamente 10 anos depois, a OMS/International Society and Federation of Cardiology (ISFC) Task Force definiu a cardiomiopatia como doenças do músculo cardíaco de etiologia desconhecida, refletindo o pouco conhecimento das doenças cardíacas na época, além de propor uma nova classificação de cardiomiopatia, como dilatadas, hipertróficas e restritivas – diferenciando-as das cardiomiopatias não classificadas que não se enquadravam nesses grupos. As cardiomiopatias não classificadas, por sua

vez, correspondiam à cardiomiopatia latente com anormalidades cardíacas iniciais e doenças específicas do músculo cardíaco de causa conhecida ou associadas a doenças sistêmicas⁴.

Além da hipertensão sistêmica ou pulmonar, foram excluídas doença arterial coronariana (DAC), valvopatias e doenças cardíacas congênitas. Em 1982, Goodwin afirmou que a classificação servia para preencher a lacuna entre a ignorância e o conhecimento, evidenciando os desafios da classificação da cardiomiopatia naquela época. Em 1996, a Força-Tarefa da OMS/ISFC publicou uma nova classificação baseada no conhecimento atual da fisiopatologia, etiologia e/ou patogênese dominante das doenças cardíacas⁵.

Com isso, a cardiomiopatia passou a ser definida como doença miocárdica associada à disfunção cardíaca e dividida em dilatada, hipertrófica e restritiva. Pela primeira vez foi incluída a cardiomiopatia arritmogênica do ventrículo direito. As cardiomiopatias não classificadas que não se enquadravam nesses grupos, como miocárdio não compactado, mitocondrial, fibroelastose e disfunção sistólica com dilatação mínima, foram incluídas nesta classificação⁵.

Foram incluídas cardiomiopatias específicas, previamente conhecidas por doenças específicas do músculo cardíaco, que estão associadas a condições específicas ou distúrbios sistêmicos. As cardiomiopatias isquêmicas, valvares e hipertensivas foram incluídas no grupo das cardiomiopatias específicas, gerando confusão sobre o significado das doenças miocárdicas⁵.

1.2 CLASSIFICAÇÕES ATUAIS

Em 2006, a American Heart Association (AHA) publicou uma declaração científica com uma nova classificação de cardiomiopatia baseada na evolução dos testes genéticos e métodos de diagnóstico por imagem em cardiologia. Desenvolvida para facilitar a comunicação entre médicos e pesquisadores, o documento apresentava uma descrição de novas doenças cardíacas que, pela primeira vez, incluíam canalopatias e distúrbios do sistema de condução⁶.

A classificação da AHA de 2006 define as cardiomiopatias como um grupo heterogêneo de doenças miocárdicas associadas a disfunções mecânicas e/ou elétricas, frequentemente com etiologia genética. Elas podem ser sistêmicas ou exclusivas do coração, sendo divididas em⁶:

1. primárias ou confinadas ao coração e divididas em genéticas, mistas (genéticas e não genéticas) e adquiridas;
2. secundárias, como parte de doenças sistêmicas e anteriormente denominadas cardiomiopatias específicas.

Em 2008, a European Society of Cardiology (ESC) propôs uma nova definição de cardiomiopatia, que foi descrita como uma doença miocárdica caracterizada por miocárdio estrutural e funcionalmente anormal. A classificação da AHA, nesse caso, excluía DAC, hipertensão, valvopatias e doenças cardíacas congênitas. A ESC dividiu as cardiomiopatias em

fenótipos clinicamente orientados: cardiomiopatia dilatada, hipertrófica, restritiva, arritmogênica do ventrículo direito e não classificada. As cardiomiopatias foram então subclassificadas em familiares e não familiares, onde familiar é a ocorrência em mais de um membro da família ou um fenótipo que pode ser causado pela mesma mutação genética. A cardiomiopatia genética esporádica é definida quando a mutação ocorre pela primeira vez. A não familiar é caracterizada pela ausência de história familiar relevante e é dividida em cardiomiopatia idiopática ou adquirida. A distinção entre cardiomiopatias e doenças específicas do músculo cardíaco foi abandonada⁷.

As principais diferenças na classificação AHA em comparação à classificação da ESC são⁷:

1. com a melhoria da compreensão das causas das doenças cardíacas, a distinção entre cardiomiopatias primárias e secundárias foi desafiadora,
2. a cardiomiopatia primária pode ter sintomas sistêmicos e vice-versa;
3. como as canalopatias podem não resultar em fenótipos morfofuncionais, não deve ser classificada como uma cardiomiopatia distinta.

Em 2013, um novo modelo de classificação foi proposto por Arbustini et al⁸ – semelhante ao sistema de estadiamento TNM (tumor, nódulo, metástase) para câncer –, conhecido como MOGE(S), onde M se refere ao fenótipo morfofuncional; O ao envolvimento de órgãos/sistemas; G à herança genética ou familiar; e E à etiologia e o estado funcional (S), usando as classes funcionais do American College of Cardiology (ACC)/AHA (A a D) e da New York Heart Association (I a IV) (8). Segundo essa classificação, a cardiomiopatia é definida como miocárdio anormal morfológico e funcional na ausência de outras doenças que possam causar esse fenótipo.

A principal vantagem da MOGE(S) é a avaliação global para melhorar o diagnóstico, tratamento e resultados de pacientes com cardiomiopatia e familiares, além de facilitar a pesquisa por meio de uma classificação multicêntrica. Após a avaliação genética de um caso índice, é obrigatória a triagem familiar para detectar membros da família que possam ser portadores saudáveis da mutação e desenvolver a doença no futuro. Eles então podem ser aconselhados a evitar esportes competitivos ou tratados precocemente, antes da deterioração cardiovascular⁸.

Porém, ainda existem muitas limitações à MOGE(S), como a não inclusão de taquicardiomiopatia, cardiomiopatia associada a doenças endócrinas e cardiomiopatia periparto na classificação etiológica. Os estágios iniciais da doença miocárdica e a avaliação dinâmica dos fenótipos também não são contemplados e o documento não aborda o risco de morte cardíaca súbita, comum nessas doenças, assim como insuficiência cardíaca aguda e gravidade da disfunção ventricular que poderia impactar o tratamento e o prognóstico destes pacientes⁸.

Uma grande limitação é que a doença de Chagas, que é uma cardiomiopatia inflamatória crônica com manifestações clínicas específicas e graves, endêmica na América Latina e com taxas crescentes nos Estados Unidos e na Europa devido à imigração, não está incluída. Além disso, a pandemia da doença coronavírus 19 pode causar danos ao miocárdio, e a inclusão desta doença na classificação atual é considerada um desafio⁸.

2. TIPOS DE CARDIOMIOPATIA

2.1 CARDIOMIOPATIA DILATADA

Causa mais comum de insuficiência cardíaca, a cardiomiopatia dilatada (CMD) é uma condição que não pode ser explicada por condições de carga anormais – aumento da pressão ou volume arterial – ou DAC, onde uma cardiomiopatia isquêmica pode ocorrer. Pode se desenvolver em qualquer idade, sendo mais comum em homens. Em crianças, é responsável por cerca de 60% de todos os casos de cardiomiopatia. A condição abrange doenças heterogêneas caracterizadas por hipertrofia ventricular inadequada (espessamento da parede ventricular) ou dilatação de um ou ambos os ventrículos (com adelgaçamento e alargamento)^{7,9}.

Ocorre progressivamente e pode levar à insuficiência cardíaca descompensada. Nos países desenvolvidos, é um motivo comum para a necessidade de um transplante cardíaco. A CMD pode ser causada por um problema inerente ao miocárdio. Aproximadamente 20 a 48% dos casos são genéticos, caso em que a condição é chamada de CMD familiar. Foram identificados defeitos genéticos que afetam elementos estruturais nas células do músculo cardíaco (cardiomiócitos), canais iônicos, citoesqueleto e mitocôndrias^{1,10}.

A CMD também pode ser secundária a causas sistêmicas, como inflamação, desnutrição e doenças infecciosas, autoimunes ou endócrinas. Em países desenvolvidos, como o Reino Unido, o consumo excessivo de álcool contribui para 21 a 36% dos casos. O risco de desenvolver a doença como resultado do uso indevido de álcool é influenciado por vários fatores de suscetibilidade, incluindo aqueles que são étnicos e genéticos. Em muitos casos, nenhuma causa definitiva é encontrada (CMD idiopática)¹¹.

Cerca de 80% dos pacientes com CMD apresentam sintomas de insuficiência cardíaca, como dispnéia, fadiga, dor torácica, ortopneia e dispnéia paroxística noturna. Também podem apresentar características clínicas de uma causa sistêmica subjacente. Para determinar qualquer causa subjacente, é importante obter um histórico médico e familiar detalhado, além de informações sobre possíveis infecções virais anteriores e uso de drogas e álcool¹¹.

Ao exame, o batimento do ápice cardíaco pode estar deslocado devido à dilatação ventricular e pode haver sinais de insuficiência cardíaca congestiva, como pernas inchadas, devido ao edema periférico e/ou sacral;

estertores decorrentes de congestão pulmonar; e veias do pescoço distendidas resultantes do aumento da pressão venosa jugular interna. A ausculta pode revelar um ritmo de galope, causado por uma bulha cardíaca extra (B3), que ocorre como parte da insuficiência cardíaca congestiva, ou podem ser identificadas características de regurgitação mitral que correspondem à dilatação do ventrículo esquerdo¹¹.

2.1.1 Causas da CMD

As principais causas da CMD idiopática são genéticas. Nesse sentido, Weintraub et al¹¹ destacam que 35% das CMD estão ligadas a alterações genéticas. Foi relatado que a maioria das mutações são padrões autossômicos dominantes, menos frequentemente ligados ao X, autossômicos recessivos ou mitocondriais^{11,12}. Os genes mais envolvidos são:

2.1.1.1 Gene TTN

Nesse caso, 25% das cardiomiopatias dilatadas estão ligadas a mutações do gene TTN, presente no cromossomo 2 e codificado para a proteína titina, que conecta a actina e a miosina. As mutações que podem ocorrer são mutações sem sentido ou frameshift, variantes de splice ou inserções. Essas mutações resultam em uma variante truncada da titina. A variante truncada do TTN está presente em 1% da população saudável. Porém, foi relatado que sua presença é agravada pelo consumo excessivo de álcool e infecções virais. Possivelmente, ela também pode desempenhar um papel na cardiomiopatia periparto^{13,14}.

2.1.1.2 Gene LMNA

Cerca de 5% das cardiomiopatias dilatadas são ocasionadas pela mutação do gene LMNA, presente no cromossomo 1, que codifica as lâminas proteicas A e C. Essas lâminas se reúnem para criar heterotetradímeros, que estabilizam a lâmina nuclear interna. A mutação dessas proteínas determina uma hélice alfa distorcida e, portanto, a incapacidade de formar multímeros para estabilizar a lâmina nuclear interna. Também está frequentemente associada a bloqueios atrioventriculares, fibrilação atrial e arritmias ventriculares. Além disso, mutações do gene LMNA estão presentes em patologias neuromusculares, como distrofia muscular Emery-Dreifuss (EDMD), distrofia de cinturas, neuropatia axonal tipo 2 Charcot-Marie-Tooth e lipodistrofia parcial familiar. Nessas patologias, podem estar ligadas a uma herança ligada ao X ou autossômica recessiva^{15,16}.

2.1.1.3 Genes Fosfolamban (PLN) e Filamina C (FLNC)

Ambos parecem estar associados a 1 a 5% das CMD. Pacientes com mutações FLNC parecem ter um padrão mais arritmogênico, como aqueles com mutações LMNA¹².

Outras mutações que podem causar CDM são aquelas relacionadas com genes da distrofina (DMD), actina cardíaca (ACTC), desmina (DES), as isoformas cardíacas da cadeia pesada da beta-miosina (MYH7), troponina T (TNNT2), troponina I (TNNI3), delta-sarcoglicano (SGCD), canal de sódio, tipo V (SCN5A) e desmoplakina (DSP)¹⁷.

2.1.2 Manifestação clínica

Pacientes com CDM geralmente apresentam sinais de insuficiência cardíaca congestiva, como dispneia, edema congestivo, ortopneia. Também podem apresentar arritmias – especialmente aqueles em que estão presentes mutações dos genes LMNA e FLNC –, assim como ocorrência de morte cardíaca súbita¹⁸.

2.1.3 Diagnóstico

2.1.3.1 Ecocardiografia

A ecocardiografia costuma ser o exame para o primeiro diagnóstico. Geralmente é encontrada dilatação ventricular com hipocinesia difusa. Esse exame pode abordar uma causa possível, genética, sarcoidose ou infecciosa (miocardite) e fornecer informações prognósticas. Cerca de 40% dos pacientes com CDM desenvolvem remodelamento reverso do ventrículo esquerdo (RRVE), que apresenta pior prognóstico. Alterações típicas da RRVE, como envolvimento de outras câmaras, aumento do tamanho do átrio esquerdo, insuficiência mitral funcional e alteração da diástole, podem ser encontradas na ecocardiografia¹⁹.

2.1.3.2 Eletrocardiograma (ECG)

O ECG é o exame que deve ser realizado na investigação da cardiomiopatia dilatada e na primeira avaliação. Pode dar alguns tipos de indicações, incluindo distúrbios compatíveis com hipertrofia ventricular; ondas Q patológicas ou distúrbios de repolarização; alterações de condução, como prolongamento do PR, típico de alterações laminares, SCN5A hereditário ou mesmo bloqueios AV; bloqueio de ramo esquerdo (BRE) e hemibloqueio^{19,20}. A presença de fibrilação atrial, ou BRE, pode ser indicativa de desenvolvimento de RRVE e, portanto, está associada a um significado prognóstico desfavorável²⁰.

2.1.3.3 Teste de laboratório

Os exames laboratoriais podem fornecer informações de natureza etiológica. Por exemplo, um aumento nos níveis de CPK pode sugerir um distúrbio relacionado à distrofina, uma laminopatia ou, mais raramente, uma doença de sarcoglicanos, desminopatia ou miopatia miofibrilar. Um aumento dos níveis de TSH pode sugerir causas endocrinológicas. Outros exames – como HIV, Chagas, Borrelia – podem indicar doenças infecciosas. Um aumento nos níveis de tiamina pode revelar abuso de álcool e com um aumento no BNP, o nível da função renal pode sugerir uma estratificação prognóstica^{19,21}.

2.1.3.4 Ressonância magnética cardíaca (RMC)

A ressonância magnética também é indicada na investigação inicial da cardiomiopatia dilatada. Pode fornecer informações sobre a etiologia. Um realce tardio do gadolínio pode ser encontrado quando há necrose ou cicatriz, indicando uma possível presença de inflamação, especialmente se associada a imagens características de edema e hiperemia²².

2.1.3.5 Angiografia coronária

É indicada na investigação diagnóstica por excluir possível etiologia isquêmica¹⁹.

2.1.3.6 Biópsia endomiocárdica

É indicada somente quando um diagnóstico que influencia a terapia pode ser feito, portanto na suspeita de miocardite, sarcoidose, hemocromatose^{11,19}.

2.1.3.7 Teste genético

A base genética da CMD exige a realização de testes genéticos em familiares de pacientes acometidos. Até 50% das famílias de pacientes podem apresentar mutação genética patogênica. Essas são abordagens emergentes para análises genéticas mais extensas¹¹. Outro aspecto importante é a relação genótipo-fenótipo, que pode fornecer informações prognósticas fundamentais. Por exemplo, nos portadores de mutações LMNA podem indicar o desenvolvimento de arritmias ventriculares com potencial mortal e que, por meio dessa informação, podem ser prevenidas¹⁹.

2.1.4 Gerenciamento

O manejo do paciente com CDM envolve o manejo e a prevenção das duas patologias com maior mortalidade ligada à doença: insuficiência cardíaca e arritmias. O manejo da doença cardíaca congestiva envolve o uso de diuréticos (furosemida) e vasodilatadores (nitratos) ou de inotrópicos, de acordo com o caso²³.

A insuficiência cardíaca crônica deve ser tratada com medicamentos normalmente usados, como inibidores da ECA e BRA – úteis na prevenção de RRVE –; betabloqueadores; inibidor da neprilisina do receptor da angiotensina (ARNI), como sacubitril-valsartana); antagonistas de mineralocorticoides; ivabradina; furosemida – útil em pacientes com doenças congestivas, mas sem alterar muito a mortalidade; digoxina, em pacientes com insuficiência cardíaca e fibrilação atrial¹¹.

A informação genética pode ser útil na terapia, pois as formas em que há mutação do gene SCN5A respondem mal à terapia convencional. Seu fenótipo pode ser controlado com medicamentos que inibem os canais de sódio, como amiodarona e flecainida^{11,23}. Para prevenção de arritmias ventriculares, a instalação de dispositivos elétricos, como cardioversores desfibriladores implantáveis (CDI), está indicada para²⁴:

- Pacientes que sobreviveram a uma taquicardia ventricular, ou;
- Pacientes que tiveram taquicardia ventricular sintomática e;
- Na prevenção primária na cardiomiopatia dilatada pós-isquêmica.

A estimulação biventricular é indicada em pacientes com bradiarritmias sintomáticas. A abordagem cirúrgica envolve transplante cardíaco, correção de insuficiência mitral ou LVRRR e suporte mecânico (ECMO)^{11,25}. Um aspecto interessante no manejo da CMD é a possibilidade de tratar farmacologicamente pacientes que ainda não desenvolveram sintomas, mas que apresentam mutações compatíveis (genótipo positivo-fenótipo negativo). Dois ensaios clínicos demonstraram que o uso precoce de carvedilol ou eplerenona pode impactar favoravelmente o resultado^{26,27}. Outro campo de estudo em desenvolvimento é o uso de células-tronco em pacientes com CMD e fração de ejeção reduzida, mas ainda não existem estudos suficientes sobre isso²⁸.

2.2 CARDIOMIOPATIA HIPERTRÓFICA

Identificada pela primeira vez em 1957, no St. George's Hospital, em Londres, em oito pacientes que apresentavam espessamento assimétrico do septo cardíaco (hipertrofia) do ventrículo esquerdo, a cardiomiopatia hipertrófica (CMH) foi desde então reconhecida globalmente, com uma

prevalência de 0,2% na população geral. Os pacientes podem apresentar morte cardíaca súbita. A mortalidade é estimada em 1% ao ano^{29,30}.

A CMH é um distúrbio heterogêneo caracterizado por hipertrofia ventricular esquerda e, em alguns casos, obstrução da via de saída do ventrículo esquerdo²⁹. Em cerca de 60% dos adultos e adolescentes, a condição é causada por doença familiar. Várias mutações genéticas foram descritas na CMH, incluindo as que afetam proteínas importantes para a função do sarcômero³¹.

Normalmente os defeitos genéticos são autossômicos dominantes, embora também tenham sido descritos padrões recessivos autossômicos e relacionados ao sexo¹¹. Esse comprometimento genético pode incluir o gene da cadeia pesada da β -miosina, a proteína C de ligação à miosina e a troponina T, responsáveis por 70-80% de todos os casos de CMH hereditária. Alguns pacientes herdam mais de um defeito genético e podem apresentar doenças mais graves^{10,31}.

Outras causas de CMH correspondem a doenças metabólicas ou neuromusculares causadas por problemas genéticos (5 a 10% dos casos)²⁹ e causas não genéticas, como amiloidose, uma condição rara na qual a proteína amiloide anormal se acumula no coração. A idade é um detalhe importante na CMH, pois as causas metabólicas ou neuromusculares hereditárias são mais comuns em recém-nascidos e bebês do que em crianças mais velhas e adultos³⁰.

A reconstrução de uma história genética pode ajudar a definir o padrão de herança da doença. Os elementos-chave incluem: histórico familiar de morte súbita cardíaca; insuficiência cardíaca ou arritmias inexplicáveis; e sinais e sintomas de uma causa sistêmica subjacente. Alguns pacientes apresentam poucos sintomas, enquanto outros podem sentir dor no peito, dispneia, palpitações e/ou síncope. Pacientes com CMH podem correr risco de morte súbita na ausência de quaisquer sintomas prévios²⁹.

O exame não revela necessariamente nada de anormal, pois nem todos os pacientes apresentam obstrução da saída do ventrículo esquerdo causada por ventrículo hipertrofiado. Os sinais mais prováveis são elevação paraesternal proeminente, detectada ao colocar a base da mão sobre a região paraesternal esquerda (lado do esterno); se a mão for levantada da parede torácica a cada batimento cardíaco, isso indica uma elevação paraesternal proeminente e pode apontar para hipertrofia ventricular²⁹.

Os pacientes também podem ter veias do pescoço distendidas, devido ao aumento da pressão venosa jugular. A palpação do batimento apical do coração pode revelar um aumento do impulso apical do ventrículo esquerdo ou, raramente, um frêmito sistólico. Também pode haver sopro pansistólico resultante de regurgitação valvar mitral. Outro tipo de sopro pode estar presente, causado por fluxo turbulento na via de saída, que é mesossistólico com som crescendo-decrescendo²⁹.

2.2.1 Causas da CMH

Em quase 40% dos pacientes com CMH, os genes causais permanecem não identificados. Os mecanismos fisiopatológicos pelos quais as mutações genéticas sarcoméricas causam CMH ainda não são totalmente compreendidos³¹.

Os genes mais envolvidos são:

- **Gene MYBPC3 (locus 11p11.2)** – codifica a proteína C de ligação à miosina cardíaca do filamento intermediário. Várias mutações deste gene foram identificadas como missense, absurdo, splicing, deleção e inserção. É o gene mais comum envolvido, representando até 40% das mutações³²;
- **Gene MYH7 (locus 14q11.2)** – codifica a cadeia pesada de beta-miosina de filamento grosso. Está presente em cerca de 15 a 25% dos pacientes com CMH^{32,33};
- **Gene TNNT2 (locus 1q32.1)** – codifica a troponina T do músculo cardíaco de filamento fino. Representa 5 a 10% dos casos³³;
- **Gene TNNI3 (locus 19q13.4)** – codifica a troponina I cardíaca de filamento fino e está presente em 4 a 8% dos casos³⁴.

Os genes raros envolvidos são:

- **Gene MYL2 (locus 12q23-q24)** – codifica a cadeia leve regulatória da miosina do filamento grosso³⁵;
- **Gene MYL3 (locus 3p21.3)** – codifica a cadeia leve essencial da miosina do filamento grosso³⁵;
- **Gene TPM1 (locus 15q22.1)** – codifica α -tropomiosina de filamento fino³⁶;
- **Gene ACTC1 (locus 15q11q14)** – codifica a actina α -cardíaca de filamento fino³⁷.

2.2.2 Manifestações clínicas

Muitos pacientes com CMH não apresentam sintomas ou apenas sintomas leves ao longo da vida. A dispneia aos esforços, como sintoma de insuficiência cardíaca (IC), está presente em mais de 90% dos pacientes sintomáticos. Dor torácica típica ao esforço ocorre em 25 a 30% dos casos, enquanto episódios de síncope são detectados em cerca de 15 a 25% dos pacientes com CMH. Outros 20% desses pacientes relatam episódios de pré-síncope. A CMH pode desencadear arritmias supraventriculares e ventriculares, além de manifestar em palpitações, dispneia, pré-síncope/síncope³⁴.

A arritmia supraventricular mais comum é, como na população em geral, a fibrilação atrial. Entre as arritmias ventriculares, episódios de taquicardia ventricular não sustentada (TVNS) estão presentes em cerca de 75% dos pacientes³⁸. Ao contrário da grande maioria, cerca de 8% desses

indivíduos apresentam uma evolução da patologia que leva a uma remodelação do ventrículo esquerdo com redução da fração de ejeção do ventrículo esquerdo <50%. Eles geralmente apresentam sintomas de IC mais graves e maior risco de morte cardíaca súbita³⁹. Dois tipos de sopro são comuns na CMH³³:

- Sopro sistólico que começa logo após S1 e é melhor audível no ápice e na borda esternal esquerda inferior, devido à obstrução da via de saída do ventrículo esquerdo (OVSVE).
- Sopro holossistólico ouvido mais alto no ápice que se irradia para a axila, devido à regurgitação mitral.

2.2.3 Diagnóstico

Por se tratar de uma doença hereditária, o diagnóstico da CMH exige histórico médica, que pode ajudar a identificar familiares acometidos pela doença. Outro aspecto importante é o reconhecimento de sinais de alerta, que orientam a escolha de outros testes diagnósticos²¹. O eletrocardiograma é útil, pois pode apresentar anomalias, enquanto o ecocardiograma (ECG) e/ou a ressonância magnética cardíaca são usados para identificar anomalias estruturais. Também podem auxiliar a identificar a espessura da parede ventricular esquerda que, quando superior a 15 mm, constitui um diagnóstico, na ausência de condições de sobrecarga, incluindo hipertensão, doença valvular, entre outras⁴⁰.

2.2.3.1 Eletrocardiograma

É o teste mais sensível para CMH, com resultados anormais em mais de 90% dos casos. Devido a esse benefício e ao baixo custo de execução costuma ser o primeiro exame realizado no processo diagnóstico. Porém, é preciso considerar sua baixa especificidade, para que nenhuma anomalia encontrada seja patognomônica. Os achados eletrocardiográficos mais comuns são: anomalias da onda P – índice de dilatação atrial esquerda ou bilateral –; ondas Q proeminentes nas derivações lateral (I, aVL, V4–V6) e inferior (II, III, aVF); anomalias de repolarização; desvios. Ondas T profundas e invertidas podem ser encontradas nas precordiais (V2-V4), sendo sugestivas da variante médio-ventricular ou apical da CMH³⁴.

2.2.3.2 Holter dinâmico de EKG

Não é útil para o diagnóstico, mas é essencial para a identificação de arritmias. A taquicardia ventricular não sustentada (TVNS), em particular, se correlaciona com a morte súbita cardíaca. Embora o monitoramento de rotina dure 24 a 48 horas, estudos demonstraram que o monitoramento contínuo por até 14 dias tem uma sensibilidade significativamente maior. A alta

prevalência de TVNS nesses pacientes parece questionar sua utilidade para estratificação de risco de morte súbita cardíaca³⁸.

2.2.3.3 Ecocardiografia

A ecocardiografia transtorácica (ETT) deve ser realizada em todos os pacientes com suspeita de diagnóstico de CMH. Somente a espessura da parede do ventrículo esquerdo – superior a 15 mm – é indispensável para o diagnóstico da doença. Outras descobertas são^{38,41}:

- Disfunção diastólica;
- Aumento do átrio esquerdo associado ao risco aumentado de fibrilação atrial;
- Disfunção sistólica avaliada com deformação longitudinal global (SGL), que está associada a maior risco de insuficiência cardíaca, mesmo com fração de ejeção do VE normal;
- Obstrução da OVSVE devido ao movimento anterior sistólico (SAM) da valva mitral. A obstrução é definida como um gradiente ventricular esquerdo máximo > 30 mmHg em repouso ou durante exercícios ou manobras provocativas, como valsalva;
- Teste de esforço.

Há algumas décadas, o teste de esforço era subutilizado, pois a CMH era considerada uma contraindicação relativa. Porém, estudos posteriores mostraram que o teste é seguro e essencial no processo diagnóstico-terapêutico da CMH. É útil para identificar obstrução da via de saída em pacientes sem gradiente em repouso, resposta anormal da pressão arterial, doença arterial coronariana coexistente, arritmias ventriculares provocáveis e, consequentemente, avaliar a estratificação de risco para morte súbita cardíaca⁴².

2.2.3.4 Ressonância magnética

Deve ser realizada em todos os pacientes com CMH. Permite coletar mais informações sobre a anatomia cardíaca em comparação com a ecocardiografia transtorácica (ETT). Mostra detalhadamente o septo, a válvula mitral e os músculos papilares, úteis para a avaliação pré-operatória antes da miectomia septal ventricular⁴³.

Com a injeção de contraste, como realce tardio com gadolínio (RTG), a ressonância magnética detecta padrões típicos de hiper-realce, capazes de diferenciar a CMH de outras causas chamadas não sarcoméricas, que podem mimetizar a CMH, como a doença de Anderson-Fabry⁴⁴. Além disso, a fibrose miocárdica, detectada com RTG, parece aumentar o risco de arritmias ventriculares e morte súbita cardíaca em pacientes com CMH⁴⁵. O exame também mostra detalhadamente o septo, a válvula mitral e os músculos papilares, sendo útil para a avaliação pré-operatória antes da miectomia septal ventricular⁴⁶.

2.2.3.5 Teste genético

Os testes genéticos para detectar a presença de mutações patogênicas específicas não estão disponíveis em todo o mundo. Nem todas as mutações subjacentes à CMH são conhecidas ainda. Além disso, devido à variável dessas mutações, ter a mutação não significa ser afetado pela CMH. Pacientes com a mutação patogênica, mas na ausência de doença, são chamados pacientes “genótipo positivo/fenótipo negativo”. Eles podem manifestar a doença durante a vida. Por isso, são elegíveis para acompanhamento periódico com eletrocardiograma, ecocardiografia, ressonância magnética, entre outros. Esses exames são realizados principalmente em parentes de primeiro grau de pacientes com uma mutação patogênica conhecida, para identificar aqueles que apresentam maior risco de desenvolver CMH. Parentes sem mutação podem receber alta do acompanhamento⁴⁷.

Outro aspecto importante do teste genético é diferenciar a CMH de outras síndromes, chamadas de causas não sarcoméricas, devido à presença de hipertrofia do ventrículo esquerdo, que pode exigir manejo diferenciado. Por exemplo, a doença de Fabry é causada por mutações no gene que codifica a alfa-galactosidase A; na síndrome de Noonan, a hipertrofia ventricular esquerda (HVE) ocorre devido a mutações nos genes que codificam componentes da via RAS MAPK; e na cardiomiopatia de armazenamento de glicogênio, a HVE está associada a mutações em genes que codificam uma subunidade da proteína quinase ativada por adenosina monofosfato (AMP) e proteína de membrana 2 associada ao lisossoma (LAMP2)⁴⁸⁻⁵⁰.

2.2.4 Gerenciamento

Para pacientes assintomáticos, a abordagem conservadora é preferível. Nenhuma medicação é indicada, mas o acompanhamento periódico para avaliar a evolução da doença é fundamental⁵¹. A via de saída do ventrículo esquerdo (VSVE) é definida como gradiente da via de saída do VE em repouso ou provocado >30 mmHg. Nos pacientes com CMH, os sintomas de IC progressiva – como fadiga e dispneia – ou dor torácica em 90% dos casos são decorrentes da OVSVE e podem ser tratados a princípio com betabloqueadores.

Casos os betabloqueadores sejam ineficazes ou não tolerados, é possível usar disopirâmida, quando disponível, ou bloqueadores dos canais de cálcio (verapamil e diltiazem). A perda de peso deve ser incentivada. A hipovolemia deve ser evitada – por isso, vasodilatadores e diuréticos não são indicados⁴⁰. Se a terapia farmacológica for ineficaz ou o gradiente de saída do VE for >50 mmHg, o tratamento invasivo pode ser realizado. Nesse caso, geralmente a primeira escolha para tratar OVSVE é a miectomia septal

ventricular (procedimento de Morrow), sendo a ablação septal com álcool a segunda possibilidade^{52,53}.

Cerca de 10% dos pacientes com CMH e sintomas de insuficiência cardíaca não apresentam OVSVE. Seus sintomas provavelmente são sustentados por disfunção diastólica e redução do enchimento ventricular, embora essas alterações possam ser indetectáveis pela ecocardiografia⁵⁴. Nesse caso, quando a FEVE for >50%, os sintomas podem ser tratados com β -bloqueadores, verapamil ou diltiazem, baixa dosagem de diuréticos de alça e tiazídicos. Se FEVE <+50%, β -bloqueadores, IECA, antagonista do receptor mineralocorticoide, baixa dose de diuréticos de alça e tiazídicos podem ser usados³⁰.

A fibrilação atrial é a arritmia supraventricular mais comum em pacientes com CMH. Pode ser responsável por sintomas como palpitações ou dispneia e de piorar os sintomas de insuficiência cardíaca. O tratamento é comparável ao utilizado na população geral, mas deve-se ressaltar que pacientes com CMH são menos tolerantes a frequências cardíacas elevadas e apresentam maior risco tromboembólico. Por isso, é necessária uma abordagem mais agressiva ao controle do ritmo, sendo preferível a introdução imediata de terapia anticoagulante profilática⁵⁵.

A TVNS é um achado comum no eletrocardiograma de rotina, sendo um fator de risco para morte súbita cardíaca, mas geralmente nenhuma terapia antiarrítmica é necessária. Não existe evidência de que a taquicardia ventricular monomórfica (TV) sustentada bem tolerada tenha um pior prognóstico em comparação com a TVNS. Pacientes que não toleram TV podem ser elegíveis para terapia com cardioversores-desfibriladores implantáveis (CDI) e tratamento com betabloqueadores ou amiodarona para prevenção secundária³⁰.

O tratamento com mavacamten melhorou a capacidade de exercício, a obstrução da VSVE, a classe funcional da NYHA e o estado de saúde em pacientes com cardiomiopatia hipertrófica obstrutiva. Os resultados do ensaio realizado para avaliar seu potencial destacam os benefícios do tratamento específico da doença, sendo eficaz para casos de CMH obstrutiva sintomática⁵⁶.

2.3 CARDIOMIOPATIA RESTRITIVA

Caracterizada por rigidez ventricular que leva à redução do enchimento ventricular e do volume diastólico durante o ciclo cardíaco, CMR pode estar manifestada em pacientes com função sistólica quase normal, mas disfunção diastólica na ecocardiografia. Ao contrário das outras cardiomiopatias – que são definidas por alterações morfológicas nos ventrículos –, a CMR é definida com base nos problemas hemodinâmicos resultantes. É a cardiomiopatia menos comum e representa 5% das cardiomiopatias pediátricas^{10,57}.

Existem várias causas de CMR, mas em 50% nenhuma causa é identificada. Alguns tipos afetam mais determinados grupos étnicos do que outros, a exemplo da endomiocardiofibrose, mais prevalente em países tropicais e países da África Subsaariana, como Camarões. Em outras regiões, a doença é mais comum devido à amiloidose, sarcoidose e hemocromatose⁵⁷.

A CMR pode se desenvolver a partir de uma causa primária, como a endomiocardiofibrose ou ser secundária a outras condições sistêmicas que causam infiltração do miocárdio, como amiloidose, sarcoidose e efeitos de radiação; a condições que causam carga anormal nas células miocárdicas, incluindo hemocromatose (um estado de sobrecarga de ferro), distúrbios de armazenamento de glicogênio ou doença de Fabry (causada pelo acúmulo de globotriaosilceramida; e a outros tipos de cardiomiopatia, causando um tipo restritivo de fisiopatologia. Também pode estar associada a sintomas e sinais de insuficiência cardíaca congestiva, como edema periférico, aumento da pressão venosa jugular e ritmo de galope, assim como características de doença sistêmica subjacente⁵⁷.

2.3.1 Causas da CMR

A CRM é classificada em⁵⁸:

Infiltrativa

- a) **Amiloidose** – adquirida/herdada;
- b) **Variantes do gene TTR** – V122I; I68L; L111M; T60A; S23N; P24S; W41L; V30M; V20I – e APOA1;
- c) **Sarcoidose** – adquirida;
- d) **Hiperoxalúria primária** – herdada.

Doença de armazenamento

- a) **Doença de Fabry** – herdada / **Gene** – GLA;
- b) **Doença de Gaucher** – herdada / **Gene** – GBA;
- c) **Hemocromatose hereditária** – herdada / **Genes** – HAMP, HFE, HFE2, HJV, PNPLA3, SLC40A1, Tfr2;
- d) **Doença de armazenamento de glicogênio** – herdada;
- e) **Mucopolissacaridose tipo I (síndrome de Hurler)** – herdada / **Gene** – IDUA;
- f) **Mucopolissacaridose tipo II (síndrome de Hunter)** – herdada / **Gene** – IDS;
- g) **Doença de Niemann-Pick** – herdada / **Genes** – NPC1, NPC2, SMPD1.

Não infiltrativa

- a) **Idiopática** – adquirida;
- b) **Cardiomiopatia diabética** – adquirida;
- c) **Esclerodermia** – adquirida;
- d) **Miopatias miofibrilares** – herdadas / **Genes** – BAG3, CRYAB, DES, DNAJB6, FHL1, FLNC, LDB3, MYOT;

- e) **Pseudoxantoma elástico** – herdado / **Gene** – ABCC6;
- f) **Distúrbios das proteínas sarcoméricas** – herdadas / **Genes** – ACTC, β -MHC, TNNT2, TNNI3, TNNC1, DES, MYH, MYL3, CRYAB;
- g) **Síndrome de Werner** – herdada / **Gene** – WRN.

Endomiocárdica

- a) **Doença cardíaca carcinoide** – adquirida;
- b) **Endomiocardiofibrose idiopática** – adquirida;
- c) **Síndrome hipereosinofílica** – adquirida;
- d) **Leucemia eosinofílica crônica** – adquirida;
- e) **Medicamentos, como serotonina, metisergida, ergotamina, agentes mercuriais, busulfan** – adquiridos;
- f) **Fibroelastose endocárdica** – herdada / **Genes** – BMP5, BMP7, TAZ;
- g) **Consequência do câncer / terapia contra o câncer** – câncer metastático, medicamentos (antraciclina), radiação (adquirida).

2.3.2 Apresentação clínica

A apresentação clínica depende da patologia associada no caso de CMR secundárias. Porém, em todos os tipos de CMR e, especialmente, no padrão idiopático, o comprometimento diastólico pode afetar tanto o ventrículo esquerdo como o direito. Os sinais e sintomas da CMR refletem a congestão sistêmica e pulmonar. Os sintomas mais comuns são dispnéia e edema pulmonar, mas palpitações, fadiga, ortopneia e dor torácica podem estar presentes. No exame clínico podem ser encontrados distensão venosa jugular, sopro sistólico, terceira bulha cardíaca, estertores pulmonares e edema periférico. Hepatoesplenomegalia, ascite e anasarca são mais raras e estão presentes apenas em estágios avançados da doença⁵⁹.

Alguns estudos mostram como a disfunção autonômica cardíaca e periférica em pacientes com CMR está associada à redução da sensibilidade barorreflexa, causando deterioração clínica e arritmias. A presença de uma fração de ejeção normal subestima a evolução da doença⁵⁸. Clinicamente, a CMR não é distinguível da pericardite constrictiva (PC). O histórico de cirurgia cardíaca, trauma, tuberculose, malignidade, entre outros, são mais sugestivos de PC, enquanto níveis plasmáticos elevados de BNP são mais sugestivos de CMR⁶⁰. Na radiografia de tórax, o achado de calcificações pericárdicas e/ou baixas voltagens de QRS no ECG direcionam o diagnóstico para PC. A mecânica ventricular esquerda derivada do rastreamento tecidual na ecocardiografia e na ressonância magnética cardíaca pode fornecer informações adicionais para facilitar essa distinção⁶¹.

2.3.3 Diagnóstico

2.3.3.1 Eletrocardiograma

Cerca de 99% dos pacientes com CMR apresentam anormalidades no ECG. A fibrilação atrial é mais comum na arritmia, devido ao aumento atrial. Segmento ST elevado com ondas T de pico tardio entalhado ou bifásico é um achado comum. Além disso, depressão significativa do segmento ST com inversão de T mimetizando isquemia subendocárdica é descrita em alguns casos e parece estar associada a um risco aumentado da doença. Batimentos ventriculares e atriais prematuros também podem estar presentes^{59,62}.

2.3.3.2 Radiografia de tórax

O achado mais comum na radiografia de tórax é a cardiomegalia, devido ao aumento atrial bilateral. Outros achados podem ser congestão venosa pulmonar, edema intersticial e derrame pleural⁵⁹.

2.3.3.3 Ecocardiografia

Tipicamente, mostra ausência de hipertrofia ou dilatação ventricular, fração de ejeção sistólica do VE preservada, aumento atrial bilateral e disfunção diastólica. A American Society of Echocardiography (ASE) sugere quatro parâmetros para identificar a disfunção diastólica⁶³:

- 1) Índice de volume máximo do átrio esquerdo (AE) >34 mL/m;
- 2) Velocidade de pico da regurgitação tricúspide (VRT) >2,8 m/s;
- 3) Razão E/e' média >14;
- 4) Velocidade e' anular // e' septal <7 cm/s // e' lateral <10 cm/s.

A relação entre o pico sistólico da veia pulmonar e a velocidade diastólica máxima e as alterações na relação E/A com a manobra de valsalva são usadas para mostrar o aumento das pressões de enchimento do VE. Alguns achados ecocardiográficos também são importantes para diferenciar uma forma idiopática aparente de CMR e secundária, como na doença cardíaca sarcoide, síndrome hipereosinofílica, cardiomiopatia diabética, esclerodermia, fibrose endomiocárdica, radiação, doença cardíaca carcinoide, câncer metastático, entre outras. Além disso, eles fornecem dados adicionais para distinguir a CMR da pericardite constrictiva^{63,64}.

2.3.3.4 Ressonância magnética

Fornecer mais informações do que a ecocardiografia, sendo útil para identificar padrões específicos característicos de doenças que causam

CMR. Por exemplo, o realce tardio com gadolínio (RTG) subendocárdico difuso tem uma especificidade de cerca de 95% para o diagnóstico de amiloidose cardíaca (AC). Por outro lado, o RTG na ressonância magnética foi identificado como um fator prognóstico valioso em pacientes com sarcoidose cardíaca ou AC. Além disso, como a ecocardiografia, o exame pode ser realizado para diferenciar a CMR da pericardite constrictiva⁶⁵.

2.3.3.5 Biópsia endomiocárdica

A biópsia endomiocárdica é realizada principalmente quando outros testes são inconclusivos. Pode detectar, por exemplo, a presença de deposição de amiloide ou ferro para confirmar ou excluir algumas CMR secundárias. Porém, devido ao padrão irregular de partes desta doença, pode ser útil realizar a ressonância magnética para orientar este teste e diminuir a probabilidade de um falso negativo⁵⁹.

2.5.4 Tratamento

As CMR secundárias podem ter um manejo diferente, pois podem depender da gênese específica da doença subjacente. Para a forma idiopática, o manejo visa limitar os sintomas da IC⁶⁶. Para melhorar o enchimento ventricular e diminuir a disfunção diastólica, reduzindo a frequência cardíaca, podem ser utilizados bloqueadores dos canais de cálcio não dihidropiridínicos, como verapamil, diltiazem. Betabloqueadores também podem ser administrados. Além disso, esse tipo de droga tem demonstrado efeito positivo no relaxamento ventricular. Arritmias devem ser tratadas e o ritmo sinusal deve ser preferido. Se o ritmo sinusal não for restaurável, deverá ser administrada anticoagulação oral. Desfibriladores implantáveis são considerados, mesmo que critérios de seleção precisos possam ser difíceis de definir⁶⁷.

O transplante cardíaco é o único tratamento definitivo para a CMR. É reservado para pacientes com IC intratável. Devido ao curso progressivo da doença, alguns grupos de estudo recomendam listá-los para transplante no momento do diagnóstico, mesmo em pacientes assintomáticos. Diuréticos de alça, por sua vez, são administrados para aliviar a congestão venosa na circulação pulmonar e sistêmica. Doses elevadas devem ser evitadas, pois uma queda excessiva da pré-carga pode reduzir demais o débito cardíaco, causando hipotensão. A digoxina deve ser usada com cautela, devido ao seu efeito arritmogênico⁶⁸.

2.6 CARDIOMIOPATIA ARRITMOGÊNICA

Foi identificada pela primeira vez em 1700, em uma família que apresentava dilatação específica do ventrículo direito. Desde então, surgiram vários relatos de pacientes com a doença, caracterizada por músculo

ventricular que foi substituído por tecido fibrogorduroso. Até recentemente, a CMA era conhecida como cardiomiopatia arritmogênica do ventrículo direito, mas se tornou evidente que o ventrículo esquerdo pode ser afetado em até 75% dos pacientes⁶⁹.

A condição é uma causa significativa de morte súbita cardíaca, devido à instabilidade elétrica e consequente taquicardia ventricular ou fibrilação ventricular. Seus sintomas incluem: palpitações ou síncope; sinais de insuficiência ventricular, como ascite, congestão hepática, aumento da pressão venosa jugular e edema acentuado; Arritmias potencialmente fatais¹⁰.

2.6.1 Causas da CMA

A CMA é uma doença de base genética, caracterizada pela substituição progressiva do miocárdio por um tecido fibrogorduroso que parte do epicárdio para se tornar transmural, com desenvolvimento de múltiplos aneurismas. A localização normalmente é no triângulo da displasia, que inclui o ápice, a via de influxo e a via de saída do ventrículo direito, mas, muitas vezes, também envolve o ventrículo esquerdo – em até 76% dos casos^{70,71}. Outro elemento interessante é a descoberta de um genoma viral em autópsias, sugerindo uma causa infecciosa. Possivelmente, os vírus não são a causa e a degeneração miocárdica pode estimular uma infecção viral. Do ponto de vista genético, as mutações mais importantes relacionadas à cardiomiopatia arritmogênica são as dos genes do desmossomo⁷².

Os genes mais envolvidos são⁷²:

- JUP;
- DSP;
- PKP2;
- DSG2;
- DSC2.

A mutação JUP causa a doença de Naxos, doença típica da ilha grega em que os pacientes apresentam ceratoderma palmoplantar, cabelos lanosos e cardiomiopatia arritmogênica de padrão recessivo. As mutações do gene DSP foram encontradas na América do Sul, em um distúrbio recessivo caracterizado por ceratoderma, cabelos lanosos e cardiomiopatia arritmogênica, mas com prevalência no ventrículo esquerdo. Outros genes envolvidos são aqueles ligados ao envelope nuclear: LMNA e TMEM43⁷². Depois, há mutações da área composta, um tipo misto de estrutura juncional composta por proteínas juncionais desmossômicas e aderentes. No entanto, existem genes em comum com outras cardiomiopatias, como DES, PLN, TGFB3, TTN, SCN5A⁷¹.

2.6.2 Manifestação clínica

A CMA pode variar sua expressão fenotípica, desde indivíduos completamente assintomáticos até o desenvolvimento de arritmias ventriculares que podem ser fatais e levar à morte súbita cardíaca⁷³. A apresentação clínica mais típica é relacionada a arritmias capazes de causar palpitações, síncope – geralmente durante o exercício – e parada cardíaca. Porém, foi descrito como uma apresentação clínica que também pode simular miocardite com alterações na repolarização do ECG e dor torácica⁷⁴. Existem quatro estágios naturais para a CMA⁶⁹:

- A fase oculta, na qual não há alterações estruturais sutis no ventrículo direito, com ou sem arritmias ventriculares menores. Nesse caso, a morte súbita cardíaca pode ocorrer ainda na fase inicial, como primeira manifestação da doença em jovens previamente assintomáticos;
- A segunda fase é caracterizada pela ocorrência de arritmias associadas a alterações funcionais e estruturais manifestas no ventrículo direito, detectáveis pelos exames de imagem. Os pacientes podem apresentar sintomas arrítmicos, como palpitações, síncope ou parada cardíaca;
- A terceira fase é caracterizada por insuficiência ventricular direita (VD), com função VE relativamente preservada.
- O estágio final é caracterizado por envolvimento significativo paralelo do ventrículo esquerdo (VE) com disfunção sistólica. Nessa fase, a CMA pode mimetizar a cardiomiopatia dilatada de outras causas e complicações relacionadas, como fibrilação atrial e eventos tromboembólicos.

A morte súbita cardíaca é normalmente decorrente do desenvolvimento de arritmias ventriculares fatais, devido ao desenvolvimento de circuitos de reentrada nas áreas onde se desenvolve cicatriz fibrogordurosa. Outra hipótese propõe uma conexão cruzada entre desmossomos e canais de sódio, que pode levar ao desenvolvimento de arritmias fatais. Essa hipótese pode ser apoiada pela constatação de que mesmo na primeira fase da doença, onde não há alterações estruturais nos ventrículos, os pacientes podem apresentar arritmias e morte súbita cardíaca^{75,76}.

2.6.3 Diagnóstico

Em 1994, diretrizes internacionais estabeleceram critérios diagnósticos para CMA do ventrículo direito, que foram alterados em 2010. Esses critérios incluem teste diagnóstico, histológico/biópsia e avaliações anamnésicas^{74,77}.

2.6.3.1 Ecocardiografia

Foi observado que alterações globais ou segmentares na cinética e mudanças estruturais do ventrículo também podem ser avaliadas com ressonância magnética ou com cateterização do ventrículo direito^{74,77}.

2.6.3.2 Eletrocardiograma

O aspecto diagnóstico mais característico é a presença de ondas T invertidas nas derivações anteriores, com prevalência variando de 19% a 94%, a presença de onda Épsilon (sinais reproduzíveis de baixa amplitude entre o final do complexo QRS até o início da onda T), presença de bloqueio de ramo direito, QRS fragmentado e achado de arritmias ventriculares^{74,77}.

2.6.3.3 Biópsia

O elemento diagnóstico mais característico é menos de 60% de células miocárdicas residuais, com substituição fibrosa em mais de uma amostra retirada da parede livre do ventrículo direito^{74,77}.

2.6.3.4 Histórico familiar

A presença de ablação confirmada na cardiomiopatia arritmogênica do ventrículo direito (CAVD) em um membro da família de primeiro grau ou morte prematura em um membro da família de primeiro grau é muito sugestiva de CMA^{74,77}.

2.6.4 Gerenciamento

O objetivo no manejo da CMA é prevenir a morte súbita cardíaca. O primeiro passo é impor uma mudança no estilo de vida. Na realidade, foi observado que durante o exercício o risco de desenvolver arritmias ventriculares aumenta. Por isso, pacientes com CAM devem ser proibidos de atividades esportivas competitivas ou de resistência^{78,79}.

A abordagem farmacológica, por sua vez, corresponde ao uso de betabloqueadores, que reduzem a atividade adrenérgica e, com isso, o risco de desenvolver arritmias. Outros medicamentos utilizados em pacientes com fenótipo positivo são amiodarona e sotalol, em conjunto com betabloqueadores, principalmente em pacientes com batimentos ventriculares prematuros ou com taquicardia ventricular não sustentada^{79,80}. Em pacientes com taquicardia ventricular monomórfica, há indicação de ablação por cateter⁸¹.

A implantação do CDI é indicada nos seguintes casos⁷⁹:

1) A categoria de alto risco – taxa estimada de eventos >10% ao ano – inclui pacientes com histórico de parada cardíaca ou TV sustentada ou

pacientes com disfunção grave do VD, VE ou ambos. A indicação de implante de CDI nesses pacientes é uma recomendação classe I;

2) Para a categoria de risco intermediário – taxa de eventos estimada de 1 a 10% ao ano –, que inclui pacientes com ≥ 1 fator de risco e sem eventos arrítmicos malignos prévios, as indicações para terapia com CDI para prevenção primária de morte súbita cardíaca (MSC) são a seguir:

- Na presença de fatores de risco importantes, como síncope, TV não sustentada ou disfunção ventricular moderada, um CDI pode ser recomendado (classe IIa);
- Em pacientes selecionados com ≥ 1 fator de risco menor, onde o risco arrítmico não é suficientemente alto ou definido, a terapia com CDI também pode ser considerada (classe IIb);
- A implantação profilática de CDI não é recomendada (classe III) em pacientes assintomáticos sem fatores de risco e em portadores de genes saudáveis (categoria de baixo risco), taxa de eventos $< 10\%$ ao ano.

Novas abordagens terapêuticas estão presentes, principalmente, no campo da medicina translacional. Os medicamentos que ativam a sinalização Wnt, bloqueando a GSK3 β , parecem ser úteis em modelos animais. Nos seres humanos, ainda existem muitas questões que precisam ser esclarecidas. Além disso, PPAR γ e PPAR α parecem ser possíveis alvos para o tratamento da cardiomiopatia arritmogênica e as células-tronco também estão em discussão⁸²⁻⁸⁵.

2.7 OUTRAS CARDIOMIOPATIAS

2.7.1 Cardiomiopatia periparto

É uma condição rara, com risco de vida, que ocorre por volta do último mês de gestação até seis meses após o parto. Apresenta características clínicas semelhantes à cardiomiopatia dilatada (CMD), como dilatação ventricular e disfunção sistólica. O diagnóstico é realizado após desconsideração das demais cardiomiopatias, pois a doença compartilha muitas características com outras causas de insuficiência cardíaca sistólica. Mulheres podem ser diagnosticadas com cardiomiopatia periparto caso a doença se desenvolva na ausência de insuficiência cardíaca pré-existente ou qualquer outra causa identificável. A patologia subjacente é mal compreendida. Uma hipótese é que a prolactina pode causar estresse oxidativo⁸⁶.

2.7.2 Cardiomiopatia induzida por estresse

Também conhecida como cardiomiopatia de Takotsubo, a cardiomiopatia induzida por estresse normalmente é precedida por intenso estresse emocional ou físico, com provável liberação de catecolaminas,

incluindo adrenalina e noradrenalina. A deficiência de estrogênio em mulheres na pós-menopausa também tem sido relacionada. A condição mostra características na ecocardiografia, incluindo um segmento ventricular esquerdo hiperdinâmico e formato anormal na sístole, semelhante a uma armadilha de polvo (chamada takotsubo em japonês)⁸⁷.

O ápice do coração pode inflar, mas não é considerada uma CMD, pois apresenta diferentes características clínicas. O eletrocardiograma pode mostrar disfunção contrátil do ventrículo esquerdo e elevação do segmento ST associada. Muitos pacientes precisarão de um angiograma para avaliar a vasculatura coronária e descartar infarto do miocárdio. Na cardiomiopatia induzida por estresse, as alterações funcionais e estruturais do miocárdio são reversíveis. Podem ser resolvidas dentro de dias ou semanas, com estratégias de tratamento com diuréticos e nitratos e visam reduzir complicações potencialmente fatais⁸⁷.

2.7.3 Miocárdio não compactado de ventrículo esquerdo

O miocárdio não compactado de ventrículo esquerdo é uma cardiomiopatia congênita rara. Geralmente, afeta o ápice do coração, sendo definido por uma parede miocárdica alterada com trabéculas proeminentes – colunas musculares irregulares que se projetam da superfície interna do coração – e recessos intratrabeculares profundos, o que resulta em um miocárdio espessado com duas camadas: uma camada não compactada e outra compactada fina. Há continuidade entre a cavidade ventricular esquerda e os recessos intratrabeculares profundos, que se enchem de sangue da cavidade ventricular sem evidência de comunicação com o sistema arterial coronário epicárdico. As complicações incluem insuficiência cardíaca, arritmias e eventos embólicos⁸⁸.

2.7.4 Cardiomiopatia histiocitóide

A cardiomiopatia histiocitóide é uma cardiomiopatia rara que se apresenta entre o nascimento e os quatro anos de idade, sendo mais comum em mulheres. Está associada a arritmias e morte súbita cardíaca, além de defeitos cardíacos congênitos. Pode ocorrer juntamente a características extracardíacas, incluindo anomalias do sistema nervoso e dos olhos. Considera-se que a cardiomiopatia histiocitóide seja causada por um defeito de desenvolvimento das células de Purkinje (parte do sistema condutor do coração), mas os achados de um número excessivo de mitocôndrias de formato anormal no tecido cardíaco sugerem que a disfunção mitocondrial pode desempenhar um papel na origem da doença⁸⁹.

REFERÊNCIAS

1. Braunwald E. Cardiomyopathies: an overview. *Circ Res.* 2017;121(7):711-21.
2. Abelmann WH. Classification and natural history of primary myocardial disease. *Prog Cardiovasc Dis.* 1984;27(2):73-94.
3. Goodwin JF, Oakley CM. The cardiomyopathies. *Br Heart J.* 1972;34(6):545-52.
4. WHO/ISFC Task Force. Definition and classification of cardiomyopathies. *Br Heart J.* 1980;44(6):672-3.
5. Richardson P, McKenna W, Bristow M, Maisch B, Mautner B, O'Connell J, et al. Report of the 1995 World Health Organization/International Society and Federation of Cardiology Task Force on the Definition and Classification of cardiomyopathies. *Circulation.* 1996;93(5):841-2.
6. Maron BJ, Towbin JA, Thiene G, Antzelevitch C, Corrado D, Arnett D, et al. American Heart Association; Council on Clinical Cardiology, Heart Failure and Transplantation Committee; Quality of Care and Outcomes Research and Functional Genomics and Translational Biology Interdisciplinary Working Groups; Council on Epidemiology and Prevention. Contemporary definitions and classification of the cardiomyopathies: an American Heart Association Scientific Statement from the Council on Clinical Cardiology, Heart Failure and Transplantation Committee; Quality of Care and Outcomes Research and Functional Genomics and Translational Biology Interdisciplinary Working Groups; and Council on Epidemiology and Prevention. *Circulation.* 2006;113(14):1807-16.
7. Elliott P, Andersson B, Arbustini E, Bilinska Z, Cecchi F, Charron P, et al. Classification of the cardiomyopathies: a position statement from the European Society Of Cardiology Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases. *Eur Heart J.* 2008;29(2):270-6.
8. Arbustini E, Narula N, Dec GW, Reddy KS, Greenberg B, Kushwaha S, et al. The MOGE(S) classification for a phenotype-genotype nomenclature of cardiomyopathy: endorsed by the World Heart Federation. *J Am Coll Cardiol.* 2013;62(22):2046-72.
9. Lipshultz SE, et al. The incidence of pediatric cardiomyopathy in two regions of the United States. *New England Journal of Medicine.* 2003. 348:17;1647-1655.

10. Sisakian H. Cardiomyopathies: evolution of pathogenesis concepts and potential for new therapies. *World Journal of Cardiology*. 2011;46(6):478-494.
11. Weintraub RG, et al. Dilated cardiomyopathy. *Lancet*. 2017;390(10092):400-414.
12. Reichart D, Magnussen C, Zeller T, Blankenberg S. Dilated cardiomyopathy: From epidemiologic to genetic phenotypes: A translational review of current literature. *J Intern Med*. 2019;286:362–372.
13. Schäfer S, De Marvao A, Adami E, Fiedler L, Ng B, Khin E, Rackham O, van Heesch S, Pua CJ, Kui M, et al. Titin-truncating variants affect heart function in disease cohorts and the general population. *Nat Genet*. 2017;49:46–53.
14. Ware J, Li J, Mazaika E, Yasso CM, DeSouza T, Cappola TP, Tsai EJ, Hilfiker-Kleiner D, Kamiya CA, Mazzarotto F, et al. Shared genetic predisposition in peripartum and dilated cardiomyopathies. *N Engl J Med*. 2016;374:233–241.
15. Taylor MR, Fain PR, Sinagra G, Robinson ML, Robertson AD, Carniel E, di Lenarda A, Bohlmeyer TJ, Ferguson DA, Brodsky GL, et al. Natural history of dilated cardiomyopathy due to lamin A/C gene mutations. *J Am Coll Cardiol*. 2003;41:771–780.
16. di Barletta MR, Ricci E, Galluzzi G, Tonali P, Mora M, Morandi L, Romorini A, Voit T, Orstavik KH, Merlini L, et al. Different mutations in the LMNA gene cause autosomal dominant and autosomal recessive Emery-Dreifuss muscular dystrophy. *Am J Hum Genet*. 2000;66:1407–1412.
17. Japp AG, Gulati A, Cook SA, Cowie MR, Prasad SK. The diagnosis and evaluation of dilated cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol*. 2016;67:2996–3010.
18. Dec GW, Fuster V. Idiopathic dilated cardiomyopathy. *N Engl J Med*. 1994;331, 1564–1575.
19. Merlo M, Cannatà A, Gobbo M, Stolfo D, Elliott PM, Sinagra G. Evolving concepts in dilated cardiomyopathy. *Eur J Heart Fail*. 2018;20:228–239.
20. Lakdawala NK, Winterfield JR, Funke BH. Dilated cardiomyopathy. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2013;6:228–237.
21. Rapezzi C, Arbustini E, Caforio ALP, Charron P, Blanes JG, Heliö T, Linhart A, Mogensen J, Pinto Y, Ristic A, et al. Diagnostic work-up in cardiomyopathies: Bridging the gap between clinical phenotypes and final

diagnosis. A position statement from the ESC Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases. *Eur Heart J.* 2013;34:1448–1458.

22. Friedrich MG, Marcotte F. Cardiac magnetic resonance assessment of myocarditis. *Circ Cardiovasc Imaging.* 2013;6:833–839.

23. Beckermann TM, McLeod K, Murday V, Potet F, George AL Jr. Novel SCN5A mutation in amiodarone-responsive multifocal ventricular ectopy-associated cardiomyopathy. *Heart Rhythm.* 2014;11:1446–1453.

24. Køber L, Thune JJ, Nielsen JC, Haarbo J, Videbæk L, Korup E, Jensen G, Hildebrandt P, Steffensen FH, Bruun NE, et al. Defibrillator implantation in patients with nonischemic systolic heart failure. *N Engl J Med.* 2016;375:1221–1230.

25. Wilkoff BL, Cook JR, Epstein AE, Greene HL, Hallstrom AP, Hsia H, Kutalek SP, Sharma A; Dual Chamber and VVI Implantable Defibrillator Trial Investigators. Dual-chamber pacing or ventricular backup pacing in patients with an implantable defibrillator: The Dual Chamber and VVI Implantable Defibrillator (DAVID) Trial. *JAMA.* 2002;288:3115–3123.

26. Yeoh T, Hayward C, Benson V, Sheu A, Richmond Z, Feneley MP, Keogh AM, Macdonald P, Fatkin D. A randomised, placebo-controlled trial of carvedilol in early familial dilated cardiomyopathy. *Heart Lung Circ.* 2011;20:566–573.

27. Raman SV, Hor KN, Mazur W, Halnon NJ, Kissel JT, He X, Tran T, Smart S, McCarthy B, Taylor MD, et al. Eplerenone for early cardiomyopathy in Duchenne muscular dystrophy: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Neurol.* 2015;14:153–161.

28. Martino H, Brofman P, Greco O, Bueno R, Bodanese L, Clausell N, Maldonado JA, Mill J, Braile D, Moraes J, et al. Multicentre, randomized, double-blind trial of intracoronary autologous mononuclear bone marrow cell injection in non-ischaemic dilated cardiomyopathy (the dilated cardiomyopathy arm of the MiHeart study). *Eur Heart J.* 2015;36:2898–2904.

29. Houston BA, Stevens GR. Hypertrophic cardiomyopathy: a review. *Clin Med Insights Cardiol.* 2015;8(Suppl 1):53–65.

30. Elliott PM, et al. 2014 ESC guidelines on diagnosis and management of hypertrophic cardiomyopathy: the Task Force for the Diagnosis and Management of Hypertrophic Cardiomyopathy of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J.* 2014;35:39, 2733–2779.

31. Marian AJ, Braunwald E. Hypertrophic cardiomyopathy: genetics, pathogenesis, clinical manifestations, diagnosis, and therapy. *Circ Res.* 2017;121:7, 749-770.
32. Van Driest SL, Ommen SR. Sarcomeric genotyping in hypertrophic cardiomyopathy. *Mayo Clin Proc.* 2005;80:463.
33. Van Driest SL, Jaeger MA, Ommen SR, Will ML, Gersh BJ, Tajik AJ, Ackerman MJ. Comprehensive analysis of the beta-myosin heavy chain gene in 389 unrelated patients with hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol.* 2004;44:602.
34. Veselka J, Anavekar NS, Charron P. Hypertrophic obstructive cardiomyopathy. *Lancet.* 2017;389:1253–1267.
35. Poetter K, Jiang H, Master SR, Chang A, Dalakas MC, Rayment I, Sellers JR, Fananapazir L, Epstein ND. Mutations in either the essential or regulatory light chains of myosin are associated with a rare myopathy in human heart and skeletal muscle. *Nat Genet.* 1996;13:63.
36. Coviello DA, Maron BJ, Spirito P, Watkins H, Vosberg HP, Thierfelder L, Schoen FJ, Seidman JG, Seidman CE. Clinical features of hypertrophic cardiomyopathy caused by mutation of a "hot spot" in the alpha-tropomyosin gene. *J Am Coll Cardiol.* 1997;29:635.
37. Monserrat L, Hermida-Prieto M, Fernández X-GF, Rodríguez I, Dumont C, Cazón L, Cuesta MG, Gonzalez-Juanatey C, Peteiro J, Álvarez N, et al. Mutation in the alpha-cardiac actin gene associated with apical hypertrophic cardiomyopathy, left ventricular non-compaction, and septal defects. *Eur Heart J.* 2007;28:1953–1961.
38. Weissler-Snir A, Chan RH, Adler A, Care M, Chauhan V, Gollob MH, Ziv-Baran T, Fourey D, Hindieh W, Rakowski H, et al. Usefulness of 14-day holter for detection of nonsustained ventricular tachycardia in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Am J Cardiol.* 2016;118:1258–1263.
39. Marstrand P, Han L, Day SM, Olivotto I, Ashley EA, Michels M, Pereira AC, Wittekind SG, Helms A, Saberi S, et al. Hypertrophic cardiomyopathy with left ventricular systolic dysfunction: insights from the SHaRe registry. *Circulation.* 2020;141:1371.
40. Maron BJ. Clinical course and management of hypertrophic cardiomyopathy. *N Engl J Med.* 2018;379:655.

41. Morise AP. Exercise testing in nonatherosclerotic heart disease: hypertrophic cardiomyopathy, valvular heart disease, and arrhythmias. *Circulation*. 2011;123:216–225.
42. Gimeno JR, Tome-Esteban M, Lofiego C, Hurtado J, Pantazis A, Mist B, Lambiase P, McKenna WJ, Elliott PM. Exercise-induced ventricular arrhythmias and risk of sudden cardiac death in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Eur Heart J*. 2009;30:2599–2605.
43. Spirito P, Binaco I, Nishimura RA, Tajik AJ, Gersh BJ, Ommen SR. Role of preoperative cardiovascular magnetic resonance in planning ventricular septal myectomy in patients with obstructive hypertrophic cardiomyopathy. *Am J Cardiol*. 2019;123:1517.
44. Hiemstra YL, Debonnaire P. Development of and progression of overt heart failure in nonobstructive hypertrophic cardiomyopathy. *Am J Cardiol*. 2018;122:656.
45. Adabag AS, Maron BJ, Appelbaum E, Harrigan CJ, Buros J, Gibson CM, Lesser JR, Hanna CA, Udelson JE, Manning WJ, et al. Occurrence and frequency of arrhythmias in hypertrophic cardiomyopathy in relation to delayed enhancement on cardiovascular magnetic resonance. *J Am Coll Cardiol*. 2008;51:1369.
46. Chan RH, Maron BJ, Olivotto I, Pencina MJ, Assenza GE, Haas T, Lesser JR, Gruner C, Crean AM, Rakowski H, et al. Prognostic value of quantitative contrast-enhanced cardiovascular magnetic resonance for the evaluation of sudden death risk in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation*. 2014;130:484.
47. Chimenti C, Pieroni M, Morgante E, Antuzzi D, Russo A, Russo MA, Maseri A, Frustaci A. Prevalence of Fabry disease in female patients with late-onset hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation*. 2004;110:1047.
48. Wu X, Simpson J, Hong JH, Kim KH, Thavarajah NK, Backx PH, Neel BG, Araki T. MEK-ERK pathway modulation ameliorates disease phenotypes in a mouse model of Noonan syndrome associated with the Raf1(L613V) mutation. *J Clin Investig*. 2011;121:1009–1025.
49. Arad M, Maron BJ, Gorham JM, Johnson WH, Saul JP, Perez-Atayde AR, Spirito P, Wright GB, Kanter R.J, Seidman CE, et al. Glycogen storage diseases presenting as hypertrophic cardiomyopathy. *N Engl J Med*. 2005;352:362.

50. Morrow AG, Reitz BA, Epstein SE, Henry WL, Conkle DM, Itscoitz SB, Redwood DR. Operative treatment in hypertrophic subaortic stenosis. Techniques, and the results of preand postoperative assessments in 83 patients. *Circulation*. 1975;52:88–102.
51. Gersh BJ, Maron BJ, Bonow RO, Dearani JA, Fifer MA, Link MS, Naidu SS, Nishimura RA, Ommen SR, Rakowski H, et al. ACCF/AHA guideline for the diagnosis and treatment of hypertrophic cardiomyopathy: A report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association task force on practice guidelines. *Circulation*. 2011;124:e783–e831.
52. Sigwart U. Non-surgical myocardial reduction for hypertrophic obstructive cardiomyopathy. *Lancet*. 1995;346:211–214.
53. Geske JB, Sorajja P, Nishimura RA, Ommen SR. Evaluation of left ventricular filling pressures by Doppler echocardiography in patients with hypertrophic cardiomyopathy: Correlation with direct left atrial pressure measurement at cardiac catheterization. *Circulation*. 2007;116:2702–2708.
54. MacIntyre C, Lakdawala NK. Management of Atrial Fibrillation in Hypertrophic Cardiomyopathy. *Circulation*. 2016;133:1901–1905.
55. Olivotto I, Oreziak A, Barriales-Villa R, Abraham TP, Masri A, Garcia-Pavia P, Saberi S, Lakdawala NK, Wheeler MT, Owens A, et al. Mavacamten for treatment of symptomatic obstructive hypertrophic cardiomyopathy (EXPLORER-HCM): A randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial.; EXPLORER-HCM study investigators. *Lancet*. 2020;396:759–769.
56. Towbin JA, McKenna WJ, Abrams D, Ackerman MJ, Calkins H, Darrioux F, Daubert JP, De Chillou C, DePasquale EC, Desai MY, et al. 2019 HRS expert consensus statement on evaluation, risk stratification, and management of arrhythmogenic cardiomyopathy. *Heart Rhythm*. 2019;16:e301–e372.
57. Muchtar E, et al. Restrictive cardiomyopathy: genetics, pathogenesis, clinical manifestations, diagnosis, and therapy. *Circulation Research*. 2017;121(7):819–837.
58. Sayegh ALC, Dos Santos MR, Sarmiento AO, de Souza FR, Salemi VMC, Hotta VT, Marques ACDB, Krämer HH, Trombetta IC, Mady C, et al. Cardiac and peripheral autonomic control in restrictive cardiomyopathy. *ESC Heart Fail*. 2017;4:341.
59. Lewis AB. Clinical profile and outcome of restrictive cardiomyopathy in children. *Am Heart J*. 1992;123:1589–1593.

60. Amaki M, Savino J, Ain DL, Sanz J, Pedrizzetti G, Kulkarni H, Narula J, Sengupta PP. Diagnostic concordance of echocardiography and cardiac magnetic resonance-based tissue tracking for differentiating constrictive pericarditis from restrictive cardiomyopathy. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2014;7:819–827.
61. Selvaganesh M, Arul AS, Balasubramanian S, Ganesan N, Mohammed SN, Sivakumar GS, Veeramani SR, Jeyasingh P, Sathishkumar S, Selvaraju S. An unusual ECG pattern in restrictive cardiomyopathy. *Indian Heart J*. 2015;67:362–367.
62. Habib G, Bucciarelli-Ducci C, Caforio ALP, Cardim N, Charron P, Cosyns B, Dehaene A, Derumeaux G, Donal E, Dweck MR. Multimodality Imaging in Restrictive Cardiomyopathies: An EACVI expert consensus document in collaboration with the “Working Group on myocardial and pericardial diseases” of the European Society of Cardiology Endorsed by The Indian Academy of Echocardiography. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2017;18:1090–1121.
63. Nagueh SF, Smiseth OA, Appleton CP, Byrd BF, 3rd, Dokainish H, Edvardsen T, Flachskampf FA, Gillebert TC, Klein AL, Lancellotti P. Recommendations for the evaluation of left ventricular diastolic function by echocardiography: An update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2016;17:1321–1360.
64. Patel AR, Kramer CM. Role of cardiac magnetic resonance in the diagnosis and prognosis of nonischemic cardiomyopathy. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2017;10:1180–1193.
65. Karamitsos TD, Francis JM, Selvanayagam JB, Neubauer S. The role of cardiovascular magnetic resonance imaging in heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 2009;54:1407–1424.
66. Zangwill S, Hamilton R. Restrictive Cardiomyopathy. *Pacing Clin Electrophysiol*. 2009;32:S41–S43.
67. Denfield SW, Webber SA. Restrictive Cardiomyopathy in Childhood. *Heart Fail Clin*. 2010;6:445–452.
68. Deshmukh A, Kumar G, Pant S, Pant S, Rihal C, Murugiah K, Mehta JL. Prevalence of Takotsubo cardiomyopathy in the United States. *Am Heart J*. 2012;164:66–71.e1.

69. Corrado D, et al. Arrhythmogenic cardiomyopathy. *Circulation Research*. 2017;121(7):784-802.
70. Corrado D, Basso C, Thiene G, McKenna WJ, Davies MJ, Fontaliran F, Nava A, Rossi L, Poletti A, Boffa GM, et al. Spectrum of clinicopathologic manifestations of arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy/dysplasia: A multicenter study. *J Am Coll Cardiol*. 1997;30:1512–1520.
71. Calabrese F, Basso C, Thiene G, Carturan E, Valente M, Thiene G. Arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy/dysplasia: Is there a role for viruses? *Cardiovasc Pathol*. 2006;15:11–17.
72. Zorzi A, Rigato I, Pilichou K, Marra MP, Migliore F, Mazzotti E, Gregori D, Thiene G, Daliento L, Iliceto S. Phenotypic expression is a prerequisite for malignant arrhythmic events and sudden cardiac death in arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. *Europace*. 2016;18:1086–1094.
73. Thiene G, Corrado D, Nava A, Rossi L, Poletti A, Boffa G, Daliento L, Pennelli N. Right ventricular cardiomyopathy: Is there evidence of an inflammatory aetiology? *Eur Heart J*. 1991;12 (Suppl. D):22–25.
74. Corrado D, Zorzi A, Cerrone M, Rigato I, Mongillo M, Bauce B, Delmar M. Relationship between arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy and Brugada syndrome: New insights from molecular biology and clinical implications. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2016;9:e003631.
75. Cerrone M, Noorman M, Lin X, Chkourko H, Liang F, van der Nagel R, Hund T, Birchmeier W, Mohler P, van Veen TA. Sodium current deficit and arrhythmogenesis in a murine model of plakophilin-2 haploinsufficiency. *Cardiovasc Res*. 2012;95:460–468.
76. Basso C, Corrado D, Thiene G, Marcus FI, Nava A, Thiene G. Arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. *Lancet*. 2009;373:1289–1300.
77. Cruz FM, Sanz-Rosa D, Roche-Molina M, García-Prieto J, García-Ruiz JM, Pizarro G, Jiménez-Borreguero LJ, Torres M, Bernad A, Ruíz-Cabello J, et al. Exercise triggers ARVC phenotype in mice expressing a disease-causing mutated version of human plakophilin-2. *J Am Coll Cardiol*. 2015;65:1438–1450.
78. Corrado D, Wichter T, Link MS, Hauer RNW, Marchlinski FE, Anastasakis A, Bauce B, Basso C, Brunckhorst C, Tsatsopoulou A. Treatment of

arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy/dysplasia: An International Task Force Consensus Statement. *Circulation*. 2015;132:441–453.

79. Marcus GM, Glidden D, Polonsky B, Zareba W, Smith LM, Cannom DS, Estes NM, Marcus F, Scheinman MM. Multidisciplinary study of right ventricular dysplasia investigators. Efficacy of antiarrhythmic drugs in arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy: A report from the North American ARVC Registry. *J Am Coll Cardiol*. 2009;54:609–615.

80. Dalal D, Jain R, Tandri H, Dong J, Eid SM, Prakasa K, Tichnell C, James C, Abraham T, Russell SD. Long-term efficacy of catheter ablation of ventricular tachycardia in patients with arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol*. 2007;50:432–440.

81. Asimaki A, Kapoor S, Plovie E, Arndt AK, Adams E, Liu Z, James CA, Judge DP, Calkins H, Churko J. Identification of a new modulator of the intercalated disc in a zebrafish model of arrhythmogenic cardiomyopathy. *Sci Transl Med*. 2014;6:240ra74.

82. Chelko SP, Asimaki A, Andersen P, Bedja D, Amat-Alarcon N, DeMazumder D, Jasti R, MacRae CA, Leber R, Kleber AG. Central role for GSK3_β in the pathogenesis of arrhythmogenic cardiomyopathy. *JCI Insight*. 2016;1:e85923.

83. Friedland SN, Leong A, Filion KB, Genest J, Lega IC, Mottillo S, Poirier P, Reoch J, Eisenberg MJ. The cardiovascular effects of peroxisome proliferator-activated receptor agonists. *Am J Med*. 2012;125:126–133.

84. Broughton KM, Sussman MA. Empowering adult stem cells for myocardial regeneration v2.0: Success in small steps. *Circ Res*. 2016;118:867–880.

85. Ammash NM, Seward JB, Bailey KR, Edwards WD, Tajik AJ. Clinical profile and outcome of idiopathic restrictive cardiomyopathy. *Circulation*. 2000;101:2490–2496.

86. Honigberg MC, Givertz MM. Peripartum cardiomyopathy. *BMJ*. 2019;364:k5287.

87. Kato K, et al. Takotsubo syndrome: aetiology, presentation and treatment. *Heart*. 2017;103(18):1461-1469.
88. Nunez-Gil IJ, Feltes-Guzmán G. Left ventricular noncompaction. *E-Journal of Cardiology Practice*. 2012;10(31).
89. Shehata BM, et al. Exome sequencing of patients with histiocytoid cardiomyopathy reveals a de novo NDUFB11 mutation that plays a role in the pathogenesis of histiocytoid cardiomyopathy. *Am J Med Genet A*. 2015;167A(9):2114-2121.

CAPÍTULO 19

A IMPORTÂNCIA DO PLANEJAMENTO FAMILIAR, DO ACOMPANHAMENTO MÉDICO E DA PRÁTICA DE EXERCÍCIOS NA GESTANTE CARDIOPATA

Amanda Duarte de Andrade;
Andrezza Quirino Ramalho de Moura;
Diego Dias Rosa;
Diogo Bezerra Leite Cavalcante;
Emília Isabel da Silva;
Gustavo Mariani Santos;
João Rubens Agostinho Rolim;
Tarsila Maria Scanoni de Santana

RESUMO

Nas últimas décadas, houve uma mudança significativa na demografia populacional das gestantes, resultando em um maior número de gestantes com doenças cardiovasculares (DCV). Muitos fatores têm sido responsáveis por essas alterações, sendo a mudança na idade reprodutiva das mulheres dos 20 aos 30 e 40 anos um dos mais importantes e responsável pelo aumento de mulheres grávidas com DCV adquirida. Dados indicam que a DCV afeta cerca de 1 a 4% das gestações e representa quase 10 a 15% da mortalidade materna total. A gravidez e a DCV juntas geram uma série de consequências adversas, incluindo aumento do risco de complicação da doença primária, descompensação cardiovascular aguda, parto prematuro e morte. Algumas condições cardíacas, como doença vascular pulmonar, arritmias, disfunção ventricular e obstrução da via de saída do ventrículo esquerdo, estão associadas a resultados maternos e fetais extremamente ruins. O manejo desses casos pode se tornar um desafio para médicos, cardiologistas e obstetras que prestam cuidados à mãe e ao feto.

PALAVRAS-CHAVE: Doenças cardiovasculares; Gravidez de alto risco; Complicações cardiovasculares na gravidez; Assistência perinatal em cardiopatias; Pré-eclâmpsia

1. INTRODUÇÃO

A taxa de mortalidade materna nos Estados Unidos é equivalente a 16,9 a cada 100 mil mulheres, sendo superior à de qualquer outra nação

industrializada. Em resposta a esta tendência alarmante, dois terços dos estados americanos criaram comissões de análise da mortalidade materna. O parto é a sexta maior causa de mortalidade em mulheres com idade entre 20 e 34 anos. Das mortes relacionadas ao parto, descobriu-se que as doenças cardiovasculares são a principal causa^{1,2}.

Os avanços no tratamento e na cirurgia cardiovascular permitiram que crianças nascidas com anomalias cardíacas congênitas sobrevivessem até a idade adulta, com muitas dessas mulheres desejando a fertilidade. O atraso na gravidez, juntamente com as taxas crescentes de diabetes, obesidade e outros fatores de risco cardiovasculares tradicionais, também contribuíram para a tendência crescente de mortes maternas^{1,2}.

Otimizar as comorbidades médicas e os cuidados cardiovasculares antes da gravidez é, portanto, essencial, e essa responsabilidade recai tanto sobre o obstetra quanto sobre o cardiologista. Com a finalidade de reduzir o fardo das gestações indesejadas e otimizar o momento da gravidez para mulheres com doenças cardíacas, os profissionais de saúde que acompanham essas pacientes devem ter conhecimento de opções contraceptivas seguras e eficazes^{1,2}.

Tanto os métodos contraceptivos de venda livre como os de prescrição estão disponíveis para auxiliar mulheres na prevenção de gestações desejadas ou indesejadas. Os benefícios do planejamento familiar são vastos, incluindo menos gestações na adolescência, menos abortos, maiores taxas de escolaridade, menor incidência de doenças sexualmente transmissíveis, menores taxas de natalidade prematura, redução da morbidade materna, redução da mortalidade neonatal e materna e maior crescimento econômico³⁻⁵.

Mais de 99% das mulheres americanas com idades entre 15 e 44 anos relatam ter usado algum método anticoncepcional em algum momento de suas vidas reprodutivas. Porém, a falta de conhecimento sobre as opções disponíveis e o uso correto, percepções errôneas e preocupações exageradas sobre segurança, restrições que impedem menores de consentir em serviços contraceptivos, cobertura de seguro limitada e custos continuam a representar grandes barreiras para as mulheres na obtenção de contracepção eficaz⁶.

A escolha de um método contraceptivo específico, no entanto, é uma decisão altamente individualizada. Nesse caso, cada mulher deve manter a autonomia e a capacidade de escolher um método que seja compatível com os seus valores pessoais, nível de conforto, desejos reprodutivos e questões médicas subjacentes. Existem formas de barreira e hormonais de prevenção da gravidez, e cada uma vem com seu perfil único de riscos e benefícios. Os métodos diferem em termos de eficácia, perfil de efeitos colaterais, interações medicamentosas, uso de hormônios, custo, questões de confidencialidade e grau de controle que as mulheres têm sobre seu uso⁶.

2. ACONSELHAMENTO REPRODUTIVO

Para mulheres em idade reprodutiva com doenças cardiovasculares conhecidas, o planejamento ou a prevenção da gravidez é fundamental para otimizar a saúde da mãe e do feto. Muitas mulheres com doenças cardiovasculares recebem medicamentos potencialmente teratogênicos, e a gravidez pode contribuir para morbidade e mortalidade significativas^{7,8}. Idealmente, o manejo da gravidez começa com aconselhamento pré-concepção e recomendações sobre opções contraceptivas muito antes de a mulher realmente conceber. Porém, apenas cerca de metade das mulheres com doença cardíaca congênita (DCC) com potencial para engravidar se lembram de ter discutido contracepção com o seu cardiologista, enquanto menos de metade recebe aconselhamento antes do seu primeiro ato sexual⁸⁻¹¹.

Apesar das taxas crescentes de doenças cardiovasculares (DCV) adquirida em mulheres em idade reprodutiva, a frequência das discussões reprodutivas dos cardiologistas com esse grupo de pacientes é desconhecida. Até 13% das adolescentes do sexo feminino praticaram atividade sexual aos 15 anos e 68% das mulheres tiveram relações sexuais pelo menos uma vez aos 17 anos¹². Um estudo de pacientes com doença coronariana verificou que 26% dos adolescentes (de 15 a 18 anos) e 74% dos adultos jovens (de 19 a 25 anos) com doença coronariana relatam alguma vez ter feito sexo¹³.

Embora a maioria dos jovens adultos com doenças cardiovasculares sejam sexualmente ativos, e muitos deles possam receber prescrição de medicamentos potencialmente teratogênicos, incluindo varfarina ou inibidores da enzima de conversão da angiotensina, o fornecimento de contracepção raramente é documentado nos seus registros clínicos¹⁴.

Estudos anteriores descobriram que mulheres com doença coronariana, incluindo aquelas com alto risco de complicações cardiovasculares na gestação, também apresentam risco aumentado de gravidez não planejada^{7,8,15}. Apesar disso, poucas mulheres com doença coronariana recebem prescrição de métodos contraceptivos altamente eficazes. Um estudo descobriu que a maioria das mulheres com doença coronariana que tiveram uma gravidez não planejada usavam métodos com eficácia baixa ou moderada ou nenhum método no momento da concepção^{7,16}.

Dada a prevalência da atividade sexual entre adolescentes e adultos jovens com doença coronariana e o risco significativo de gravidez não planejada nesta população, o aconselhamento contraceptivo e sobre gravidez deve começar na adolescência em clínicas de cardiologia pediátrica e continuar até a idade adulta em clínicas de cardiologia para adultos^{11,17}. Considera-se que um lapso significativo no atendimento é comum no momento da transição das clínicas de cardiologia pediátricas para as adultas, sendo a gravidez a principal razão para o retorno

aos cuidados de 12% dos pacientes. Assim, a discussão precoce e contínua sobre a atividade sexual, o aconselhamento contraceptivo e o planejamento da gravidez devem ser uma parte rotineira do plano de cuidados cardiovasculares, tanto para mulheres com doença coronariana como para aquelas com doenças cardiovasculares adquiridas^{18,19}.

Estudos sugerem que a maioria das mulheres com doença coronariana também não recebe a avaliação pré-concepcional recomendada²⁰. Dado que apenas 24% das americanas cumprem as métricas recomendadas sobre aconselhamento reprodutivo, muitas mulheres com DCV adquirida provavelmente também não recebem aconselhamento pré-concepção recomendado. Mulheres com doenças cardiovasculares devem ser encorajadas a desenvolver objetivos reprodutivos em conjunto com o obstetra, cardiologista e prestador de cuidados primários. A tomada de decisão compartilhada contribuir para a definição de metas e um plano de ação baseado na saúde e nos valores pessoais, que incluam decidir se e quando tentar engravidar²¹.

Os cardiologistas devem ser capazes de educar as mulheres com doenças cardiovasculares sobre como suas condições impactam a tomada de decisões médicas e contraceptivas relacionadas à gravidez. O aconselhamento e o manejo contraceptivo baseados em equipe multidisciplinar, por sua vez, devem ser realizados em mulheres com risco aumentado de complicações cardiovasculares ou fetais na gravidez ou com sequelas ginecológicas adversas de sua doença cardiovascular, como sangramento menstrual intenso devido à anticoagulação^{7,8}.

A tomada de decisão deve incluir o obstetra/ginecologista, o prestador de cuidados primários de cardiologia e a paciente e considerar os objetivos, as preferências e os valores da mulher, assim como seus riscos individuais e específicos da doença, de métodos contraceptivos e da gravidez, determinando o método ideal de contracepção. O cardiologista tem a responsabilidade de aconselhar as mulheres em idade reprodutiva sobre gravidez e contracepção, documentar as necessidades contraceptivas, identificar e ajudar a superar barreiras ao acesso à contracepção e defender uma contracepção altamente eficaz e segura^{13,16}.

É importante que os cardiologistas avaliem a necessidade de contracepção e a adequação do método contraceptivo, tanto no momento da avaliação inicial como nos encontros anuais subsequentes em todas as mulheres em idade reprodutiva (15 a 44 anos) com doença cardiovascular. Se uma paciente identificada como tendo risco aumentado de complicações na gravidez também estiver usando um método contraceptivo com baixa eficácia, recomenda-se uma discussão sobre objetivos reprodutivos e métodos contraceptivos seguros e eficazes^{13,16}.

Caso a paciente desejar contracepção altamente eficaz, deve ser feito encaminhamento imediato a um obstetra/ginecologista com o fornecimento de contracepção para pacientes clinicamente complexos, com

esforços colaborativos multidisciplinares feitos para agendamento rápido, dada a gravidade da gestação indesejada em pacientes de alto risco¹⁶.

3. ADAPTAÇÃO CARDIOVASCULAR FISIOLÓGICA NA GRAVIDEZ

Uma adaptação ideal do sistema cardiovascular é essencial para uma gravidez saudável. Já na 5ª semana de amenorreia, ocorre uma queda significativa no tônus vascular sistêmico, alterando os pontos de ajuste dos barorreceptores e dos receptores de estiramento²². Como resultado, a resistência vascular sistêmica diminui para permitir perfusão placentária suficiente. O tônus venoso também diminui, resultando na expansão do compartimento venoso e no aumento da pré-carga cardíaca, levando ao aumento do débito cardíaco. Para acomodar a expansão do volume sanguíneo e o aumento do débito cardíaco, o leito arterial precisa passar por mudanças estruturais e funcionais²³.

Durante a gestação, a remodelação arterial estrutural é estimulada pela angiogênese induzida pelo fator de crescimento placentário (PIGF), ocorrendo principalmente na unidade útero-placentária. A tirosina quinase 1 semelhante a FMS solúvel (sFlt-1) é a forma circulante do receptor-1 de VEGF e liga-se a VEGF e PIGF, reduzindo assim a sua biodisponibilidade²⁴.

A proporção de sFlt-1/PIGF é um importante indicador do estado angiogênico na gravidez, sendo usada para prever e diagnosticar pré-eclâmpsia. Aparentemente, esta relação indica um risco futuro de disfunção vascular²⁵. A redução da resistência vascular total é mediada por VEGF e PIGF, pois induzem a angiogênese distal²⁶. O fator de crescimento placentário também medeia a adaptação cardíaca e o PIGF insuficiente leva ao comprometimento da remodelação ventricular e à disfunção cardíaca²⁷.

Para acomodar o aumento do volume sanguíneo e ao mesmo tempo manter a pressão arterial baixa, uma redução generalizada da rigidez arterial é importante. A velocidade da onda de pulso central (aórtica), o padrão-ouro para rigidez arterial, é reduzida na gravidez saudável²⁸. Um endotélio saudável controla o tônus vasomotor, essencial durante a gravidez. A rápida expansão do volume sanguíneo e o aumento do débito cardíaco representam um estresse de cisalhamento nas células endoteliais elevado, estimulando a produção endotelial de óxido nítrico (NO)²⁹. Juntamente com níveis mais elevados de estrogênio, isto leva a uma vasodilatação sistêmica³⁰. Na gravidez saudável, a atividade da NO sintase endotelial (eNOS) é significativamente aumentada, melhorando da dilatação mediada por fluxo, relevante para medição da função endotelial²⁸.

4. AVALIAÇÃO DE RISCO DA GESTANTE COM DOENÇA CARDIOVASCULAR

A avaliação de risco durante a gestação é o aspecto mais importante do cuidado de mulheres com DCV em idade fértil. Todas podem beneficiar de

aconselhamento pré-concepção, que fornece informações sobre o risco de resultados maternos e fetais adversos, leva também em conta as considerações genéticas. Em condições graves, deve ser considerado qualquer tratamento que diminua o risco de complicações relacionadas com DCV em gestantes. Em situações que podem colocar em risco a sobrevivência materna, a interrupção da gravidez, a contracepção eficaz ou quaisquer outras alternativas também podem ser aconselhadas³¹. A Tabela 1 destaca os potenciais riscos fetais associados à DCV materna na gravidez⁷.

Tabela 1. Potenciais riscos fetais associados a doenças cardíacas na gravidez.

Riscos fetais
a) Aborto espontâneo/natimorto;
b) Estado cardiovascular materno levando à hipoperfusão placentária e/ou cianose levando à restrição do crescimento fetal e prematuridade;
c) Teratogenicidade;
d) O risco de sangramento devido à anticoagulação materna;
e) Risco de herança;
f) Hipóxia fetal devido à cianose materna.

Muitos modelos de pontuação foram estabelecidos para avaliar o risco de resultados maternos e fetais, entre eles a Cardiac Disease in Pregnancy (CARPREG) Risk Score, que ganhou importância nos últimos anos e prevê resultados maternos e neonatais, bem como no aconselhamento de futuros pais. Segundo esse sistema, as gestantes são divididas nas categorias CARPREG 0, 1 ou >1 na presença de nenhum, um ou mais de um fator de risco definido, sendo a pontuação 0 indicativo de risco <5% de eventos adversos, 1 de risco de 27% e >1 de risco de 75%. Uma pontuação >1 sugere cesárea ou interrupção da gravidez³².

Outro aspecto importante da avaliação de risco inclui histórico e exame físico, radiografia de tórax, ressonância magnética cardíaca (RMC), eletrocardiograma (ECG) de 12 derivações e ecocardiograma transtorácico. Uma radiografia de tórax ou cintilografia deve ser evitada, a menos que seja absolutamente essencial. Em circunstâncias inevitáveis, deve ser realizada na fase mais avançada da gravidez, contanto que a dose de radiação seja a mínima possível e o feto protegido com um avental de chumbo³³.

As radiografias de tórax anteroposterior e lateral podem ser mais benéficas para detectar DCV na gravidez, enquanto a RMC é uma opção segura, desde que a administração de gadolínio seja limitada. Alterações no ECG, como desvio do eixo para a esquerda, ondas Q proeminentes nas derivações II, III, aVF e anormalidades nas ondas T, como ondas T planas e

invertidas nas derivações III e nas derivações torácicas V₁-V₃, são achados típicos observados em mulheres grávidas sem DCV³³.

Os achados ecocardiográficos associados à gravidez sem doenças cardíacas subjacentes demonstram regurgitação tricúspide levemente elevada, índice de volume atrial esquerdo, dimensão diastólica final do ventrículo esquerdo e massa ventricular esquerda indexada. O diâmetro da veia cava inferior é reduzido durante o terceiro trimestre, devido à compressão pelo útero gravídico³⁴. Além disso, o teste ergométrico, o teste cardiopulmonar e o índice cronotrópico também são benéficos em mulheres com cardiopatia congênita complexa. Medições seriadas dos níveis séricos de peptídeo natriurético tipo B (BNP) são úteis em mulheres com maior probabilidade de manifestar insuficiência cardíaca durante a gravidez decorrente de doença miocárdica, doenças cardíacas valvulares e doenças cardíacas congênitas³⁵.

5. IMITADORES DE DCV ORGÂNICA NA GRAVIDEZ

As adaptações fisiológicas que ocorrem durante a gravidez normal podem produzir sinais e sintomas capazes de induzir ao erro no diagnóstico real de DCV. Um exemplo é a resposta hiperventilatória normal – decorrente da estimulação da progesterona no centro respiratório –, que não deve ser confundida com dispneia cardíaca. Sinais e sintomas típicos indicadores de DCV na gravidez incluem dispneia progressiva, ortopneia, tosse noturna, dispneia paroxística noturna, hemoptise, síncope, dor torácica, cianose, baqueteamento digital, distensão persistente das veias do pescoço, sopro sistólico grau 3/6 ou superior, sopro diastólico, cardiomegalia, arritmia persistente, segunda bulha cardíaca dividida persistente e hipertensão pulmonar. Os achados cardíacos típicos na gravidez que imitam os sintomas de DCV orgânica³⁶⁻³⁹:

- 1) Impulso apical mais difuso e distensão sistólica palpável ao longo da borda esternal esquerda como resultado do deslocamento do coração pelo útero gravídico;
- 2) Intensidade amplamente dividida e elevada da primeira bulha cardíaca;
- 3) O sopro constante pode ser ouvido nas mamas no final da gravidez ou no período pós-parto em mães que amamentam;
- 4) O zumbido venoso pode ser palpável nas áreas supraesternal ou esternal superior;
- 5) O edema pedal, o sintoma mais frequente e que afeta 50-80% das mulheres, é inespecífico e não se correlaciona com DCV subjacente;
- 6) A segunda bulha cardíaca pode ser ouvida logo à esquerda da borda esternal, ao nível do segundo espaço intercostal;
- 7) O sopro sistólico de ejeção de grau II-III ouvido ao longo da borda esternal esquerda, devido à circulação hiperdinâmica subjacente, é principalmente de natureza funcional;

- 8) Durante o terceiro trimestre, a divisão da segunda bulha cardíaca aumenta menos em comparação ao normal com a inspiração;
- 9) Em raras ocasiões, pode ocorrer um sopro diastólico de influxo da válvula tricúspide ou um sopro de regurgitação pulmonar de aço de Graham, relacionado à dilatação fisiológica da artéria pulmonar, que se resolve completamente após o parto;
- 10) Os murmúrios relacionados à regurgitação mitral e aórtica, o clique mesossistólico e o sopro do prolapso do folheto posterior da válvula mitral frequentemente diminuem durante a gravidez, devido à redução na resistência vascular sistêmica.

6. DOENÇAS CARDIOVASCULARES EM GESTANTES

6.1 HIPERTENSÃO

A hipertensão é a condição cardiovascular mais comum, capaz de complicar cerca de 2 a 3% das gestações. De acordo com o National High Blood Pressure Education Program Working Group (NHBPEP), a hipertensão na gestação é classificada principalmente em 4 tipos^{40,41}:

- 1) hipertensão crônica;
- 2) pré-eclâmpsia-eclâmpsia;
- 3) pré-eclâmpsia sobreposta à hipertensão crônica; e
- 4) hipertensão gestacional – hipertensão transitória com início antes das 20 semanas de gestação ou hipertensão crônica identificada na segunda metade da gravidez.

O tratamento da pré-eclâmpsia é o controle ideal da pressão arterial e a indução oportuna do parto. Na hipertensão pré-existente e hipertensão gestacional, uma complicação muito rara pode ocorrer em caso de hipertensão leve a moderada, variando entre 140-160/90-110 mmHg. A terapia medicamentosa deve ser iniciada quando a pressão arterial for superior a 150/95 mmHg e se a pressão arterial for superior a 170/110 mm Hg, então é necessária hospitalização de emergência. O alfa-metildopa é o primeiro medicamento de escolha, sendo labetalol, hidralazina e di-hidropiridinas também prescritos⁴⁰.

6.2 SÍNDROME CARDIORENAL

A hipertensão continua sendo uma causa pouco reconhecida de doenças cardiovasculares e renais em mulheres, representando a união de fatores de risco vasculares pré-existentes com lesão endotelial sobreposta. Os fatores de risco da hipertensão gestacional e/ou pré-eclâmpsia geralmente interagem com os que ocasionam uma doença renal significativa, tendo assim um impacto adverso nas perspectivas cardiovasculares no processo^{40,41}.

Esses fatores são disfunção endotelial, resistência à insulina, síndrome metabólica, inflamação sistêmica, doença renal pré-existente sob a forma de microalbuminúria, deficiência de fatores de crescimento pró-angiogênicos – como fator de crescimento endotelial vascular (VEGF) – e potencial aumento de fatores antiangiogênicos – incluindo o receptor de tirosina quinase-1 semelhante a FMS solúvel (sFit-1) e endoglin solúvel (sEng). Vários destes mecanismos partilhados por doenças cardiovasculares e renais estimulam e perpetuam os distúrbios simultâneos e levam à síndrome cardiorrenal^{40,41}.

O envolvimento cardiovascular se manifesta como remodelação ventricular adversa, hipertrofia ventricular esquerda, disfunção diastólica, insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada, índice de volume atrial esquerdo aumentado, rigidez arterial, aterosclerose coronariana acelerada e contratilidade miocárdica prejudicada. O envolvimento renal se desenvolve sob a forma de proteinúria, hematúria, azotemia, redução do fluxo plasmático renal, oligúria, lesão renal aguda e doença renal crônica^{40,41}.

A hipertensão na gravidez representa um risco ao longo da vida para futuros problemas, muitas vezes na função renal, podendo progredir para doença renal terminal em 5 a 20% dos casos de eclâmpsia grave. Outra hipótese é o desmascaramento de doença renal subjacente sintomática ou não diagnosticada durante a gravidez, devido à ruptura da integridade endotelial. A gestante, nesse caso, poderia se beneficiar do reconhecimento e da intervenção precoces para reduzir o risco futuro de doenças cardiovasculares, assim como preservar a função renal. O tratamento precoce com aspirina durante a gravidez e IECA/BRA pós-gravidez pode ajudar a reduzir a crise cardiovascular e renal provocada por distúrbios endoteliais durante a gestação^{40,41}.

6.3 DOENÇA CARDÍACA VALVULAR NATIVA

O risco de descompensação na gravidez é maior em lesões estenóticas e valvares do lado esquerdo do que em lesões regurgitantes e do lado direito. A estenose valvar pode restringir o aumento do débito cardíaco, aumentando os gradientes transvalvares e as contrapressões da lesão, sendo, portanto, menos tolerável durante a gravidez em comparação com a regurgitação. Por outro lado, nas lesões regurgitantes, a redução da pós-carga diminui o volume regurgitante com vasodilatação sistêmica associada à gestação. Mulheres com doença valvar grave precisam de aconselhamento adequado e discussão multidisciplinar completa antes de engravidar⁴².

Quando o reparo da válvula não é possível e uma substituição é garantida, vários fatores devem ser levados em consideração antes de tomar qualquer decisão sobre a escolha de uma válvula protética tecidual ou mecânica, incluindo os prós e os contras da anticoagulação de longo prazo. Em mulheres com doença valvar nativa, o parto a termo é aconselhável, caso a mulher permaneça estável durante a gravidez⁴².

O parto vaginal com controle da dor e encurtamento do segundo estágio do trabalho de parto é recomendado para mulheres com doença valvar. Em relação à estenose aórtica grave, a cesariana também é sugerida. Quase todas as mulheres com doença valvar – de leve a moderada – podem tolerar bem a gestação. Porém, algumas lesões valvares nas quais a gravidez é relativamente contraindicada incluem estenose mitral grave, estenose aórtica sintomática grave e quaisquer doenças valvares associadas à disfunção ventricular esquerda e/ou hipertensão pulmonar⁴².

6.4 ESTENOSE MITRAL

A causa da estenose mitral é principalmente de natureza reumática. Até que apareçam quaisquer sintomas, algumas mulheres com essa condição desconhecem as alterações hemodinâmicas que ocorrem principalmente durante o segundo trimestre da gravidez. Estas alterações podem se manifestar como falta de ar ou edema pulmonar ou palpitações, devido a fibrilação auricular de início recente. Sabe-se que a gravidez é um estado de hipercoagulabilidade, por isso, mulheres pacientes com estenose mitral devem iniciar terapia anticoagulante com heparina de baixo peso molecular, pois apresentam risco elevado de fibrilação atrial. Além disso, diuréticos também são prescritos para corrigir a congestão, enquanto os betabloqueadores previnem o ritmo sinusal e prolongam o enchimento diastólico do ventrículo esquerdo⁴².

Pode ser necessário monitoramento rigoroso e intervenção mesmo em estenose moderada. Nos casos graves, as pacientes são mais propensas à descompensação, e a valvotomia percutânea eletiva por balão deve ser recomendada antes das 24 semanas de gestação. O reparo ou substituição cirúrgica da válvula somente é recomendado em condições de risco de vida, quando todas as abordagens de tratamento possíveis falham⁴².

6.5 ESTENOSE AÓRTICA

A estenose aórtica é uma condição pouco frequente na gravidez. Está mais relacionada à válvula aórtica bicúspide congênita subjacente – que pode estar associada à aortopatia e risco de dissecção aórtica – e menos comumente à origem reumática. A estenose aórtica leve a moderada tem maior probabilidade de tolerar do que a forma grave associada a angina, insuficiência cardíaca e síncope. Nenhuma terapia médica eficaz está disponível, sendo os diuréticos usados para resolver a congestão pulmonar, mas evitados em condições desnecessárias devido ao risco de hipotensão e redução do fluxo sanguíneo placentário. Se quaisquer sintomas de insuficiência cardíaca, síncope ou angina forem aparentes, então a valvotomia percutânea paliativa ou intervenções cirúrgicas são obrigatórias⁴³.

6.6 ESTENOSE PULMONAR

A estenose pulmonar valvar geralmente é causada por anomalias congênitas da válvula pulmonar envolvendo displasia. As pacientes que sofrem esse tipo de estenose leve podem tolerar bem a gravidez. Mesmo que a condição seja grave, as complicações cardíacas são raras durante a gestação. Se sintomática, a valvoplastia percutânea é a melhor opção de tratamento, registrando melhores resultados e podendo ser realizada em qualquer idade gestacional. Complicações não cardíacas, como distúrbios hipertensivos, prematuridade e complicações tromboembólicas, estão ocasionalmente associadas à estenose pulmonar^{44,45}.

6.7 INSUFICIÊNCIA AÓRTICA E MITRAL

A regurgitação mitral em gestantes decorre de valvopatia reumática, prolapso da valva mitral e cardiopatia congênita complexa, enquanto a principal causa de regurgitação aórtica em mulheres jovens é a valvopatia aórtica bicúspide, além da etiologia reumática. Para regurgitação grave, é necessário avaliar os riscos e benefícios das intervenções cirúrgicas, assim como o momento adequado para a cirurgia em relação à gravidez. Porém, pacientes assintomáticas com boa função ventricular podem presumivelmente tolerar bem a gravidez, apesar da regurgitação grave^{44,45}.

6.8 REGURGITAÇÃO PULMONAR

A regurgitação pulmonar é geralmente observada em mulheres grávidas jovens após reparo da tetralogia de Fallot. Em raras ocasiões, a regurgitação pulmonar grave também é observada após valvoplastia por estenose pulmonar. Com regurgitação grave, pode ocorrer insuficiência cardíaca direita, devido ao aumento do volume plasmático e do débito cardíaco, especialmente nas gestantes com dilatação e disfunção ventricular direita pré-existentes. Mulheres com regurgitação pulmonar grave, assintomáticas, com função sistólica do ventrículo direito preservada, ramos das artérias pulmonares desobstruídos e sem arritmias podem tolerar bem a gravidez. Nesse caso, uma avaliação pré-gestacional deve ser realizada, para verificar se a válvula precisa ser substituída antes da gravidez. Se a disfunção ventricular direita ou obstrução do ramo da artéria pulmonar também estiver presente, é possível que ocorra insuficiência cardíaca direita e recomenda-se uma intervenção apropriada antes da concepção⁴⁶.

6.9 REGURGITAÇÃO TRICÚSPIDE

Doença cardíaca congênita, valvopatia reumática e endocardite infecciosa são etiologias para o desenvolvimento de regurgitação tricúspide

em gestantes jovens. Essa condição é bem tolerada na gravidez. Em mulheres adultas com transposição corrigida das grandes artérias, essa válvula é regurgitante e está relacionada à dilatação e disfunção ventricular subaórtica. Essas pacientes apresentam maior risco de complicações relacionadas à gravidez⁴⁷.

6.10 VÁLVULAS PROTÉTICAS

Mulheres que precisam de substituição da válvula nativa e desejam engravidar, os riscos e benefícios de uma válvula biológica devem ser comparados aos de uma válvula mecânica. Os receptores de válvulas biológicas têm a vantagem de evitar a necessidade de anticoagulação no longo prazo e de ter a opção de futuro implante percutâneo de válvula em caso de disfunção da válvula protética, pois são menos duráveis e apresentam risco aumentado de deterioração estrutural e calcificação⁴⁸.

Por outro lado, as válvulas mecânicas oferecem maior durabilidade e melhor perfil hemodinâmico, mas maior risco de tromboembolismo e subsequente necessidade de anticoagulação vitalícia são grandes desvantagens. A gravidez geralmente é bem tolerada com a substituição da válvula biológica. Os riscos cardiovasculares maternos dependem da função valvular e ventricular e a monitorização da eficácia da anticoagulação na gravidez é semelhante à doença valvular nativa. Com válvulas protéticas, o risco de trombose valvar, sangramento e complicações fetais induzidas por medicamentos é mais comum. Além disso, foi relatado que mulheres grávidas com substituição de válvulas protéticas estavam associadas a alta morbidade materna e fetal⁴⁹.

Da mesma forma, o Registry of Pregnancy and Cardiac Disease (ROPAC) da European Society of Cardiology (ESC) revelou mortalidade significativamente maior em gestantes com válvulas protéticas do que naquelas sem válvulas protéticas. Além disso, foi relatado que eventos de trombose valvar, complicações hemorrágicas foram mais aparentes em válvulas protéticas e que maiores eventos de aborto espontâneo, morte e menor peso ao nascer estão associados a válvulas protéticas. Por isso, é preferível a substituição valvar biológica às valvas protéticas em mulheres que desejam engravidar⁵⁰.

6.11 ANTICOAGULAÇÃO NA GRAVIDEZ

A trombose associada à gravidez é uma das principais causas de morbidade e mortalidade. Por isso, é necessária uma terapia anticoagulante no tratamento de complicações trombóticas. A terapia de anticoagulação oral pode levar a complicações fetais e maternas, sendo preciso obter informações sobre seu uso. Antagonistas da vitamina K (AVK), especialmente varfarina em altas doses, são relatados como causadores de embriopatia, incluindo hipoplasia nasal, anormalidades esqueléticas,

braquidactilia e epífises pontilhadas. Doses baixas podem ser continuadas durante a gravidez, mantendo a eficácia terapêutica. A heparina de baixo peso molecular pode ser substituída nas pacientes que precisam de altas doses de AVK com monitoramento e controle regulares dos níveis de atividade anti-Xa⁵⁰.

6.12 ARRITMIAS

Durante a gravidez, as arritmias mais frequentemente associadas são os batimentos atriais ou ventriculares prematuros, a taquicardia supraventricular reentrante e as taquiarritmias ocasionais associadas à síndrome de Wolff-Parkinson-White. O provável mecanismo responsável pelo aumento dos eventos de arritmias na gravidez ainda não está claro. Em estudo, Eghbali et al⁵¹ observaram que o remodelamento cardíaco elétrico adaptativo dos genes dos canais de K⁺ exerce um papel importante no desenvolvimento de arritmias. A hipocalcemia normal, mas leve, da gravidez ou a frequência cardíaca aumentada contribuem para a indução de arritmias.

Em paciente hemodinamicamente instável ou nos casos em que a vida da mãe e/ou do feto esteja em risco, a cardioversão elétrica é um tratamento eficaz para a taquicardia. A terapia medicamentosa com devida cautela é a escolha preferida, e os padrões de tratamento permanecem quase semelhantes aos realizados em pacientes não grávidas, exceto quando uma anormalidade do ritmo levando à instabilidade hemodinâmica deva justificar tratamento urgente, a fim de desviar o fluxo sanguíneo do útero⁵¹.

Betabloqueadores seletivos e/ou bloqueadores dos canais de cálcio são a primeira escolha para a profilaxia dessa condição. A terapia de manutenção prolongada com amiodarona deve ser evitada, pois pode causar hipotireoidismo neonatal e, raramente, aplasia cutânea. A digoxina é particularmente segura para uso durante a gravidez, para controle do ritmo em casos de flutter/fibrilação atrial⁵¹.

6.13 CARDIOMIOPATIAS

Ao contrário de outras DCV, as cardiomiopatias ocorrem com menos frequência durante a gravidez. A cardiomiopatia periparto é a cardiomiopatia mais comum em gestantes, após a cardiomiopatia hipertrófica e dilatada. As cardiomiopatias arritmogênicas do ventrículo direito, restritivas, de Takotsubo e do ventrículo esquerdo (VE) não compactadas são raras em mulheres grávidas. A cardiomiopatia periparto se desenvolve com mais frequência no mês anterior ou 5 meses após o parto⁵².

Por outro lado, a cardiomiopatia dilatada geralmente se manifesta no segundo trimestre. Os eventos de mortalidade por cardiomiopatia periparto variam em torno de 2 a 50%, aparentemente como consequência direta do estresse hemodinâmico inerente à gravidez. Metabólitos da prolactina, por sua vez, podem desempenhar um papel importante na

fisiopatologia da cardiomiopatia periparto⁵². Além disso, a hipótese vascular-hormonal com mutação solúvel da tirosina quinase-1 (sFlt1) semelhante à FMS, miocardite, fatores nutricionais – principalmente níveis mais baixos de selênio ou ferro – e microquimerismo também contribuem para sua etiopatogenia⁵³.

Na cardiomiopatia hipertrófica, as complicações são raras e proporcionam boa tolerância funcional. Um grande registro de resultados clínicos para cardiomiopatia periparto na América do Norte (estudo IPAC) identificou aumento da idade, raça negra, multiparidade, má função basal do VE (FEVE \leq 30%) e diagnóstico tardio como preditores de mortalidade⁵⁴. O estudo IMAC-2 reconheceu o VE dilatado, raça negra, hipertensão, classe basal da NYHA como fatores prognósticos adversos para recuperação da função do VE. Em pacientes com recuperação completa da função do VE, a ecocardiografia sob estresse com dobutamina pode ser realizada para avaliar a reserva contrátil e prever recidiva em gestações subsequentes⁵⁴.

Em relação à gestão, deve ser adotada uma abordagem personalizada. O aconselhamento pré-concepção das pacientes relativamente ao risco de complicações cardíacas maternas é relevante. O manejo da insuficiência cardíaca durante a gravidez envolve as diretrizes práticas que se aplicam a pacientes não gestantes, evitando inibidores de IECA, BRA, ARNI e SGLT-2. Sabe-se que o IECA causa oligodrâmnio, insuficiência renal fetal e neonatal, malformações ósseas, contraturas de membros e hipoplasia pulmonar. A digoxina, por outro lado, é segura e preferível para uso durante a gravidez⁵⁴.

Bloqueadores seletivos beta-1, vasodilatadores e diuréticos devem ser usados com cautela, pois podem causar depleção de volume, oligodrâmnio e bradicardia fetal. Estudos demonstraram o papel benéfico da bromocriptina na melhoria da FEVE de pacientes com cardiomiopatia periparto com disfunção grave do VE⁵⁵. As diretrizes da ESC para o manejo de doenças cardiovasculares durante a gravidez recomendam um algoritmo AMPLO que inclui o uso de bromocriptina (recomendação classe IIb), vasodilatadores (relaxantes), medicamentos orais para insuficiência cardíaca, anticoagulação (coadministrada com bromocriptina) e diuréticos para manejo da cardiomiopatia periparto⁵⁶.

6.14 DOENÇAS CARDÍACAS CONGÊNITAS

As cardiopatias congênitas são uma entidade heterogênea, devido à diversidade das lesões envolvidas e às variações nos riscos relacionados à gestação, como baixo risco em shunts da esquerda para a direita e alto risco materno e fetal na circulação de Fontan, ventrículo direito sistêmico e congênito cianótico não corrigido, doenças cardíacas seguidas de mortalidade materna de 30 a 40% na síndrome de Eisenmenger. É necessário, portanto, um manejo supervisionado prudente em gestantes com DCV congênita. As lesões congênitas mais comuns de DCV são shunts da

esquerda para a direita, obstrução da via de saída do ventrículo esquerdo e shunts da direita para a esquerda⁵⁷.

6.15 DOENÇA ARTERIAL CORONÁRIA

Apesar de a doença arterial coronária (DAC) ter sido aparente durante a gravidez apenas em alguns casos, sua incidência tem aumentado continuamente com pior prognóstico. As síndromes coronárias agudas (SAC) devem ser tratadas de forma invasiva com precauções adequadas para minimizar a radiação durante intervenções coronárias percutâneas. A doença cardíaca isquêmica (DIC), especialmente o infarto do miocárdio, é uma condição rara, mas provavelmente fatal tanto para a mãe quanto para o feto⁵⁸.

Nas mulheres, a DIC ocorre principalmente devido a atrasos na idade de concepção, tabagismo ou uso de narguilé, assim como o aumento da prevalência de diabetes mellitus. O diagnóstico exige um alto índice de suspeita e avaliação cuidadosa dos fatores de risco subjacentes. Para o manejo da DIC, uma abordagem multidisciplinar deve ser adotada e o tratamento individualizado, com base na condição clínica, fatores de risco e instalações disponíveis. O manejo invasivo envolve angiografia coronária de rotina com ou sem implante de stent, mantendo a exposição à radiação ao mínimo, usando escudos de radiação abdominal. A trombólise intravenosa oferece uma alternativa viável para o manejo do infarto agudo do miocárdio (IAM) durante a gravidez⁵⁸.

6.16 DISSECÇÃO ESPONTÂNEA DA ARTÉRIA CORONÁRIA

A dissecção espontânea da artéria coronária (SCAD) é um evento raro associado à gravidez. O tronco principal esquerdo ou a artéria descendente anterior esquerda ou ambos são afetados principalmente. A etiopatogenia da SCAD na gravidez não foi bem estabelecida. A prevalência estimada foi relatada em 0,1 a 1,1%. Na fase aguda, a angiografia coronária urgente com ou sem imagem intravascular, incluindo a tomografia de coerência óptica (OCT) é considerada uma ferramenta diagnóstica eficiente para identificar as melhores alternativas de tratamento. Terapia médica, intervenção coronária percutânea e cirurgia de revascularização do miocárdio têm sido recomendadas na fase aguda para pacientes sintomáticas, mas a terapia ideal ainda está sendo debatida⁵⁹.

6.17 DISSECÇÃO AÓRTICA

A dissecção aórtica, uma condição rara com risco de vida, ocorre principalmente no terceiro trimestre da gravidez e está frequentemente associada a predisposição genética ou anatômica, como síndrome de Marfan ou aorta bicúspide. Dor torácica súbita e intensa, vômitos e síncope são as

apresentações clínicas mais comuns associadas a essa condição. As disseções sintomáticas e de Stanford tipo A exigem reparo cirúrgico precoce. O reparo percutâneo também é uma alternativa viável para disseções do tipo B. Pacientes acometidas são geralmente aconselhadas a evitar futuras gestações⁶⁰.

6.18 SÍNDROME DE MARFAN

A síndrome de Marfan é uma doença hereditária autossômica dominante do tecido conjuntivo, em que os sistemas cardiovascular, esquelético, ocular e outros podem estar envolvidos. Ao contrário de outras doenças cardíacas, a gravidez permanece um tanto desafiadora nessa condição, devido ao aumento de eventos de complicações maternas e envolvimento do feto, exigindo, portanto, preocupação especial⁶¹.

6.19 SÍNDROME DE EHLERS-DANLOS

A síndrome de Ehlers-Danlos é uma doença hereditária rara do tecido conjuntivo, caracterizada por hiper mobilidade articular, hiper extensibilidade da pele e fragilidade tecidual. É pouco frequente em mulheres grávidas⁶².

7. TRANSPLANTE CARDÍACO E GRAVIDEZ

Nas últimas décadas, houve um aumento constante na prevalência de mulheres com transplante cardíaco. Nessas pacientes, a gestação tende a representar um risco acentuadamente aumentado para a mãe, para o aloenxerto cardíaco e para o feto. Uma gestação bem-sucedida com nascidos vivos e função preservada do enxerto é possível mesmo após o transplante cardíaco, mas uma avaliação cuidadosa e um planejamento adequado são de grande importância. Dois aspectos essenciais do tratamento são controlar a imunossupressão para prevenir a rejeição e prevenir riscos para o feto de drogas potencialmente teratogênicas⁶³.

Nas mulheres transplantadas que desejam engravidar, os riscos potenciais para a mãe e para o feto são insuficiência cardíaca materna, hipertensão, pré-eclâmpsia, infecções maternas, episódios de rejeição aguda na mãe, baixo peso ao nascer e parto prematuro. Nesses casos, a escolha entre parto espontâneo e cesariana se baseia nas indicações obstétricas, embora o parto espontâneo seja preferido⁶³.

8. EFEITOS DO EXERCÍCIO NA GESTAÇÃO

Mesmo antes da gestação, a atividade física está relacionada a uma menor ocorrência de pré-eclâmpsia, com uma redução de 22 a 35% do risco relativo (RR) para mulheres com o nível de atividade física mais elevado versus o mais baixo. Este risco foi ainda menor com atividade física

combinada antes e no início da gravidez. Ao avaliar o efeito dose-resposta da atividade física, 5 a 6 horas de atividade física por semana reduziram o risco de pré-eclâmpsia em 40%, mas nenhuma redução adicional foi relatada com o aumento dos níveis de atividade. Da mesma forma, o comportamento sedentário tem sido relacionado a maiores chances de desenvolvimento de pré-eclâmpsia e hipertensão gestacional⁶⁴.

Ainda não foi estabelecido se a atividade física e o treinamento durante a gravidez podem prevenir hipertensão gestacional e pré-eclâmpsia. A maior revisão sistemática e meta-análise sobre o tema mostrou que o exercício durante a gravidez reduziu significativamente o risco de hipertensão gestacional e pré-eclâmpsia. Além disso, 140 minutos de caminhada rápida resultaram em uma redução de 25% nas chances de desenvolver hipertensão gestacional, pré-eclâmpsia e diabetes mellitus gestacional, com um claro efeito dose-dependente⁶⁵.

Outras meta-análises também registraram reduções na hipertensão gestacional e pré-eclâmpsia^{64,66,67}. Porém, outras revisões sistemáticas e meta-análises relataram resultados conflitantes dependendo do tipo de desenho do estudo e da exposição ao exercício que foi estudada⁶⁸⁻⁷⁰. Essa controvérsia pode ser causada por questões metodológicas, como a heterogeneidade nos desenhos dos estudos ou nos programas de treinamento. Existe uma grande variedade no tipo de exercício, duração e frequência dos programas de treino nos estudos atuais. O domínio do exercício, como atividade física de lazer, exercício ocupacional, doméstico ou de deslocamento ativo, muitas vezes também difere. Além disso, diferentes avaliações da atividade física, correção inadequada das variáveis ou baixa adesão ao treinamento podem contribuir com essa discrepância⁶⁴.

Conceitualmente, o exercício no início da gravidez pode reduzir o risco de pré-eclâmpsia ao melhorar a placentação, uma vez que episódios repetitivos de hipóxia e redução da perfusão placentária estimulam a proliferação celular e a angiogênese e levam a um equilíbrio melhorado de sFlt-1/PlGF²³. Em estudo controlado randomizado sobre o efeito do exercício na recorrência de pré-eclâmpsia em uma gravidez subsequente, Kasawara et al⁷¹ verificaram que uma sessão de treinamento por semana no 2º e no 3º trimestre de gestação não preveniu a recorrência de pré-eclâmpsia. Yeo et al⁷² avaliaram o efeito da caminhada versus alongamento (5 x 40 min/semana) em 79 mulheres e também não encontraram redução na incidência, possivelmente afetada pela baixa adesão.

Em gestações com pré-eclâmpsia estabelecida, apenas um ECR avaliou se o exercício (alongamento supervisionado versus treinamento autogênico) reduzia a pressão arterial. Em 40 gestações com pré-eclâmpsia, ambas as modalidades de treinamento reduziram igualmente a pressão arterial e a proteinúria ao longo do tempo⁷².

REFERÊNCIAS

1. Collier A-RY, Molina RL. Maternal mortality in the United States: updates on trends, causes, and solutions. *NeoReviews*. 2019;20(10):e561–74.
2. Creanga AA. Maternal mortality in the United States: a review of contemporary data and their limitations. *Clin Obstet Gynecol*. 2018;61(2):296–306.
3. Tsui AO, McDonald-Mosley R, Burke AE. Family planning and the burden of unintended pregnancies. *Epidemiol Rev*. 2010;32(1):152–74.
4. Secura GM, Madden T, McNicholas C, Mullersman J, Buckel CM, Zhao Q, et al. Provision of no-cost, long-acting contraception and teenage pregnancy. *N Engl J Med*. 2014;371(14):1316–23.
5. Sonfield A, Hasstedt K, Kavanaugh M, Anderson R. The social and economic benefits of women’s ability to determine whether and when to have children. Guttmacher Institute. 2013.
6. Committee on Health Care for Underserved Women. Committee opinion no. 615: Access to contraception. *Obstet Gynecol*. 2015;125(1):250–5.
7. Thorne S, MacGregor A, Nelson-Piercy C. Risks of contraception and pregnancy in heart disease. *Heart*. 2006;92:1520–5.
8. Lindley KJ, Madden T, Cahill AG, Ludbrook PA, Billadello JJ. Contraceptive use and unintended pregnancy in women with congenital heart disease. *Obstet Gynecol*. 2015;126:363–9.
9. Hinze A, Kutty S, Sayles H, Sandene EK, Meza J, Kugler JD. Reproductive and contraceptive counseling received by adult women with congenital heart disease: a risk-based analysis. *Congenit Heart Dis*. 2013;8:20–31.
10. Vigl M, Kaemmerer M, Seifert-Klauss V, et al. Contraception in women with congenital heart disease. *Am J Cardiol*. 2010;106:1317–21.
11. Kovacs AH, Harrison JL, Colman JM, Sermer M, Siu SC, Silversides CK. Pregnancy and contraception in congenital heart disease: what women are not told. *J Am Coll Cardiol*. 2008;52: 577–8.
12. Martinez GM, Abma JC. Sexual activity, contraceptive use, and childbearing of teenagers aged 15-19 in the United States. *NCHS Data Brief*. 2015;1–8.

13. Fry KM, Gerhardt CA, Ash J, et al. Lifetime prevalence of sexual intercourse and contraception use at last sex among adolescents and young adults with congenital heart disease. *J Adolesc Health*. 2015;56:396–401.
14. Stancil SL, Miller M, Briggs H, Lynch D, Goggin K, Kearns G. Contraceptive provision to adolescent females prescribed teratogenic medications. *Pediatrics*. 2016;137.
15. Rogers P, Mansour D, Mattinson A, O’Sullivan JJ. A collaborative clinic between contraception and sexual health services and an adult congenital heart disease clinic. *J Fam Plann Reprod Health Care*. 2007;33:17–21.
16. Anderson KN, Tepper NK, Downing K, Ailes EC, Abarbanell G, Farr SL. Contraceptive methods of privately insured US women with congenital heart defects. *Am Heart J* 2020;222:38–45.
17. Lindley KJ, Conner SN, Cahill AG, Madden T. Contraception and pregnancy planning in women with congenital heart disease. *Curr Treat Options Cardiovasc Med*. 2015;17:50.
18. Heery E, Sheehan AM, While AE, Coyne I. Experiences and outcomes of transition from pediatric to adult health care services for young people with congenital heart disease: a systematic review. *Congenit Heart Dis*. 2015;10:413–27.
19. Fernandes SM, Khairy P, Fishman L, et al. Referral patterns and perceived barriers to adult congenital heart disease care: results of a survey of U.S. pediatric cardiologists. *J Am Coll Cardiol*. 2012;60:2411–8.
20. Farr SL, Downing KF, Ailes EC, et al. Receipt of American Heart Association-recommended preconception health care among privately insured women with congenital heart defects, 2007-2013. *J Am Heart Assoc*. 2019;8:e013608.
21. Committee opinion no. 654: reproductive life planning to reduce unintended pregnancy. *Obstet Gynecol*. 2016;127:e66–9.
22. Tkachenko O, Shchekochikhin D, Schrier RW. Hormones and hemodynamics in pregnancy. *Int J Endocrinol Metab*. 2014;12:1–8.
23. Skow RJ, King EC, Steinback CD, Davenport MH. The influence of prenatal exercise and pre-eclampsia on maternal vascular function. *Clin Sci*. 2017;131:2223–2240.

24. Osol G, Bernstein I. Preeclampsia and maternal cardiovascular disease: consequence or predisposition? *J Vasc Res.* 2014;51:290–304.
25. Zeisler H, Llurba E, Chantraine F, Vatish M, Staff AC, Sennström M, et al. Predictive value of the sFlt-1:PlGF ratio in women with suspected preeclampsia. *N Engl J Med.* 2016;374:13–22.
26. Hasan KM, Manyonda IT, Ng FS, Singer DRJ, Antonios TFT. Skin capillary density changes in normal pregnancy and pre-eclampsia. *J Hypertens.* 2002;20:2439–2443.
27. Hochholzer W, Reichlin T, Stelzig C, Hochholzer K, Meissner J, Breidhardt T, et al. Impact of soluble fms-like tyrosine kinase-1 and placental growth factor serum levels for risk stratification and early diagnosis in patients with suspected acute myocardial infarction. *Eur Heart J.* 2011;32:326–335.
28. Mannaerts D, Faes E, Cornette J, Gyselaers W, Goovaerts I, Roelant E, et al. Low-flow mediated constriction as a marker of endothelial function in healthy pregnancy and preeclampsia: a pilot study. *Pregnancy Hypertens.* 2019;17:75–81.
29. Williams DJ, Vallance PJT, Neild GH, Spencer JAD, Imms FJ. Nitric oxide-mediated vasodilation in human pregnancy. *Am J Physiol Hear Circ Physiol.* 1997;272:748–752.
30. Meah VL, Cockcroft JR, Backx K, Shave R, Stöhr EJ. Cardiac output and related haemodynamics during pregnancy: a series of meta-analyses. *Heart.* 2016;102:518–526.
31. Bowater SE, Thorne SA. Management of pregnancy in women with acquired and congenital heart disease. *Postgrad Med J.* 2010;86(1012):100-5.
32. Siu SC, Sermer M, Colman JM, et al. Prospective multicenter study of pregnancy outcomes in women with heart disease. *Circulation.* 2001;104(5):515-21.
33. Carruth JE, Mivis SB, Brogan DR, Wenger NK. The electrocardiogram in normal pregnancy. *Am Heart J.* 1981;102(1):1075-8.
34. Umazume T, Yamada T, Yamada S, et al. Morphofunctional cardiac changes in pregnant women: Associations with biomarkers. *Open Heart.* 2018;5(2):e000850.

35. Tanous D, Siu SC, Mason J, et al. B-type natriuretic peptide in pregnant women with heart disease. *J Am Coll Cardiol*. 2010;56(15):1247-53.
36. Marcus FI, Ewy GA, O'Rourke RA, Walsh B, Bleich AC. The effect of pregnancy on the murmurs of mitral and aortic regurgitation. *Circulation*. 1970;41(5):795-805.
37. Hass JM. The effect of pregnancy on the midsystolic click and murmur of the prolapsing posterior leaflet of the mitral valve. *Am Heart J*. 1976;92(3):407-8.
38. Damilakis J, Theocharopoulos N, Perisinakis K, et al. Conceptus radiation dose and risk from cardiac catheter ablation procedures. *Circulation*. 2001;104(8):893-7.
39. Barton JR, O'Brien JM, Bergauer NK, Jacques DL, Sibai BM. Mild gestational hypertension remote from term: progression and outcome. *Am J Obstet Gynecol*. 2001;184(5):979-83.
40. Barton JR, O'Brien JM, Bergauer NK, Jacques DL, Sibai BM. Mild gestational hypertension remote from term: progression and outcome. *Am J Obstet Gynecol*. 2001; 184(5): 979-83.
41. Laganà AS, Favilli A, Triolo O, Granese R, Gerli S. Early sérum markers of pre-eclampsia: Are we stepping forward? *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2016; 29(18): 3019-23.
42. Regitz-Zagrosek V, Blomstrom Lundqvist C, Borghi C, et al. ESC guidelines on the management of cardiovascular diseases during pregnancy: the task force on the management of cardiovascular diseases during pregnancy of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2011;32(24):3147-97.
43. Silversides CK, Colman JM, Sermer M, Farine D, Siu SC. Early and intermediate-term outcomes of pregnancy with congenital aortic stenosis. *Am J Cardiol*. 2003;91(11):1386-9.
44. Oylumlu M, Aykent K, Soydinc HE, et al. Pulmonary balloon valvuloplasty during pregnancy. *Case Rep Cardiol*. 2012;2012:353168.
45. Drenthen W, Pieper PG, Roos-Hesselink JW, et al. Non-cardiac complications during pregnancy in women with isolated congenital pulmonary valvar stenosis. *Heart*. 2006;92(12):1838-43.

46. Hisatomi K, Isomura T, Kosuga K, et al. An evaluation of long term results over 10 years after intracardiac repair of tetralogy of Fallot. *Kurume Med J.* 1991;38(3):149-57.
47. Connolly HM, Warnes CA. Ebstein's anomaly: outcome of pregnancy. *J Am Coll Cardiol.* 1994;23(5):1194-8.
48. Elkayam U, Bitar F. Valvular heart disease and pregnancy: part II: prosthetic valves. *J Am Coll Cardiol.* 2005;46(3):403-10.
49. Monteiro AV, Rebelo J, Patricio L, Campos A, Borges A, Ferreira RC. Ten years' experience of pregnancy outcomes in women with cardiac valvulopathies: Are valve prostheses worst? *J Heart Valve Dis.* 2015;24(3):368-75.
50. van Hagen IM, Roos-Hesselink JW, Ruys TP, et al. Pregnancy in women with a mechanical heart valve: data of the European Society of Cardiology Registry of Pregnancy and Cardiac Disease (ROPAC). *Circulation.* 2015;132(2):132-42.
51. Eghbali M, Wang Y, Toro L, Stefani E. Heart hypertrophy during pregnancy: A better functioning heart? *Trends Cardiovasc Med.* 2006;16(8):285-91.
52. Schaufelberger M. Cardiomyopathy and pregnancy. *Heart.* 2019;105(20):1543-51.
53. McNamara DM, Elkayam U, Alharethi R, et al. Clinical outcomes for peripartum cardiomyopathy in north America: results of the IPAC study (investigations of pregnancy-associated cardiomyopathy). *J Am Coll Cardiol.* 2015;66(8):905-14.
54. McNamara DM, Starling RC, Cooper LT, et al. Clinical and demographic predictors of outcomes in recent onset dilated cardiomyopathy: results of the IMAC (Intervention in Myocarditis and Acute Cardiomyopathy)-2 study. *J Am Coll Cardiol* 2011;58(11):1112-8.
55. Hilfiker-Kleiner D, Haghikia A, Berliner D, et al. Bromocriptine for the treatment of peripartum cardiomyopathy: A multicentre randomized study. *Eur Heart J.* 2017;38(35):2671-9.
56. Regitz-Zagrosek V, Roos-Hesselink JW, Bauersachs J. 2018 ESC guidelines for the management of cardiovascular disease during pregnancy: the task force for the management of cardiovascular diseases during

pregnancy of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J.* 2018;34:3165-241.

57. Baumgartner H, Bonhoeffer P, De Groot NM, *et al.* ESC Guidelines for the management of grown-up congenital heart disease. *Eur Heart J.* 2010;31(23):2915-57.

58. Bondagji NS. Ischaemic heart disease in pregnancy. *J Saudi Heart Assoc.* 2012;24(2):89-97.

59. Koul AK, Hollander G, Moskovits N, Frankel R, Herrera L, Shani J. Coronary artery dissection during pregnancy and the postpartum period: two case reports and review of literature. *Catheter Cardiovasc Interv.* 2001;52(1):88-94.

60. Kinney-Ham L, Nguyen HB, Steele R, Walters EL. Acute aortic dissection in third trimester pregnancy without risk factors. *West J Emerg Med.* 2011;12(4):571-4.

61. Goland S, Elkayam U. Pregnancy and Marfan syndrome. *Ann Cardiothorac Surg.* 2017;6(6):642-53.

62. Beighton P, De Paepe A, Steinmann B, Tsipouras P, Wenstrup RJ. Ehlers-Danlos syndromes: revised nosology, Villefranche, 1997. *Am J Med Genet.* 1998;77(1):31-7.

63. Watson WD, Bhagra SK, Bhagra CJ. Pregnancy in heart transplant recipients-current perspectives. *Transpl Res Risk Manag.* 2019;11:29-38.

64. Aune D, Saugstad OD, Henriksen T, Tonstad S. Physical activity and the risk of preeclampsia: a systematic review and meta-analysis. *Epidemiology.* 2014;25:331–343.

65. Davenport MH, Ruchat SM, Poitras VJ, Garcia AJ, Gray CE, Barrowman N, *et al.* Prenatal exercise for the prevention of gestational diabetes mellitus and hypertensive disorders of pregnancy: a systematic review and meta-analysis. *Br J Sports Med.* 2018;52:1367–1375.

66. Di Mascio D, Magro-Malosso ER, Saccone G, Marhefka GD, Berghella V. Exercise during pregnancy in normal-weight women and risk of preterm birth: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Obstet Gynecol.* 2016;215:561–571.

67. Magro-Malosso ER, Saccone G, Di Tommaso M, Roman A, Berghella V. Exercise during pregnancy and risk of gestational hypertensive disorders: a

systematic review and meta-analysis. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2017;96:921–931.

68. Muktabhant B, Lawrie T, Lumbiganon P, Laopaiboon M. Diet or exercise, or both, for preventing excessive weight gain in pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015;6:CD007145.

69. Zheng J, Wang H, Ren M. Influence of exercise intervention on gestational diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis. *J Endocrinol Invest.* 2017;40:1027–1033.

70. da Silva SG, Ricardo LI, Evenson KR, Hallal PC. Leisure-time physical activity in pregnancy and maternal-child health: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials and cohort studies. *Sports Med.* 2016;47:295–317.

71. Kasawara KT, Burgos CSG, do Nascimento SL, Ferreira NO, Surita FG, Pinto e Silva JL. Maternal and perinatal outcomes of exercise in pregnant women with chronic hypertension and/or previous preeclampsia: a randomized controlled trial. *ISRN Obstet Gynecol.* 2013;2013:1–8.

72. Yeo SA, Davidge S, Ronis DL, Antonakos CL, Hayashi R, O’Leary S. A comparison of walking versus stretching exercises to reduce the incidence of preeclampsia: a randomized clinical trial. *Hypertens Pregnancy.* 2008;27:113–130.

73. Awad MA, Hasanin ME, Taha MM, Gabr AA. Effect of stretching exercises versus autogenic training on preeclampsia. *J Exerc Rehabil.* 2019;15:109–113.

CAPÍTULO 20

SAÚDE CARDIOVASCULAR E DOENÇA ISQUÊMICA NAS MULHERES

Amanda Duarte de Andrade;
Andrezza Quirino Ramalho de Moura;
Diego Dias Rosa;
Diogo Bezerra Leite Cavalcante;
Emília Isabel da Silva;
Gustavo Mariani Santos;
João Rubens Agostinho Rolim;
Tarsila Maria Scanoni de Santana

RESUMO

Globalmente, as doenças cardiovasculares (DCV) continuam a ser a principal causa de mortalidade em mulheres. Durante muitos anos, foi reconhecida a presença de diferenças relacionadas a homens e mulheres na apresentação, fatores de risco e resultados, muitas vezes, associadas a desigualdades na detecção, encaminhamento e tratamento das DCV. A falta de evidências específicas de gênero é resultado da sub-representação das mulheres nos ensaios clínicos, que, no entanto, manifestam doença cardíaca isquêmica (DCI) geralmente no período pós-menopausa, quando os efeitos protetores do estrogênio são atenuados. Além disso, estudos registram um aumento na prevalência de infarto do miocárdio em mulheres na faixa etária dos 35-54 anos, evidenciando que o diagnóstico precoce e preciso de DCV é fundamental para reduzir taxas de mortalidade em mulheres.

PALAVRAS-CHAVE: Doenças cardiovasculares; Isquemia miocárdica; Terapia de reposição hormonal; Pré-menopausa; Pós-menopausa

1. INTRODUÇÃO

A doença cardiovascular (DCV) continua a ser a causa principal de mortalidade em mulheres, especialmente devido à doença cardíaca isquêmica (DIC) e ao acidente vascular cerebral (AVC), com provável aumento no número de casos mundialmente¹. A carga das DCV tem crescido há décadas em quase todos os países, com exceção dos países desenvolvidos. A maior preocupação é a tendência de aumento da mortalidade por DCV em mulheres e homens nesses países, a exemplo dos

Estados Unidos, onde os índices indicaram um declínio em mulheres entre os anos de 2000 a 2010².

Esta tendência crescente de mortalidade por DCV em mulheres também foi observada na década de 1990, quando as doenças cardíacas nessa população eram menos compreendidas. Nas décadas de 1980 e 1990, a prevenção da DIC em mulheres diferia da dos homens devido, em parte, aos resultados observacionais do Nurses' Health Study (NHS). A terapia de reposição hormonal (TRH), nesse caso, foi associada a uma redução de 50% no risco de doença arterial coronariana (DAC) durante o período de acompanhamento de 5 anos promovido pelo estudo³.

Na mesma época, o Framingham Heart Study mostrou um risco aumentado de 50% de morbidade cardiovascular e dobrou o risco de doença cerebrovascular em mulheres que usavam TRH em comparação com aquelas que não usavam⁴. Em última análise, o NHS confirmou resultados semelhantes no seu estudo de acompanhamento de 10 anos e muitas mulheres na pós-menopausa continuaram a ser tratadas com TRH⁵.

Na década de 1990, a mortalidade cardiovascular aumentou nas mulheres e diminuiu nos homens, enquanto no final da década de 1990 e início de 2000, vários ensaios clínicos randomizados (ECR) revelaram que a TRH não preveniu DCV^{6,7}. Os estudos observacionais podem ter revelado o aumento da mortalidade por DCV observado na década de 1990, indicando a necessidade de uma melhor investigação e tratamento de mulheres com doenças cardíacas, assim como a abertura de centros cardíacos e de organizações cuidados à saúde para melhorar da mulher^{8,9}.

Em 2004, as diretrizes específicas de sexo para DCV enfatizaram os danos da TRH para prevenir DCV e encorajaram o uso de terapias baseadas em evidências para reduzir o risco de DCV em mulheres¹⁰. Com isso, a terapia médica baseada em diretrizes, incluindo testes diagnósticos, gerenciamento de estilo de vida e tratamentos, passou a ser fornecida às mulheres, contribuindo com um a melhor compreensão e manejo⁸.

2. EPIDEMIOLOGIA

Composta por doença arterial coronariana (DAC), insuficiência cardíaca (IC), acidente vascular cerebral (AVC) e hipertensão, a DCV é a principal causa de morte de mulheres nos Estados Unidos e no mundo. Somente entre as mulheres americanas, foi registrada uma prevalência de 48,4%, que resultou em 420.164 mortes em 2018, principalmente devido a DAC. O número total de mortes por DCV é um pouco maior entre os homens. Porém, a subanálise por etnia indica que as mulheres representam uma porcentagem mais elevada de mortes entre negros e hispânicos². Apesar de uma tendência de queda na mortalidade por DCV para homens e mulheres nos Estados Unidos, de 2000 a 2010, as taxas têm aumentado desde então para ambos os sexos, principalmente em mulheres de 35 a 54 anos^{2,11,12}.

As mulheres manifestam o primeiro infarto do miocárdio (IM) cerca de 10 anos depois dos homens, geralmente após a menopausa¹³. Mesmo depois de uma intervenção coronária percutânea (ICP) bem-sucedida, mulheres com síndrome coronariana aguda (SCA) apresentam um risco de mortalidade ajustado 20% maior no curto prazo e, em 1 ano, para aquelas com mais de 45 anos, e uma taxa de sobrevivência de 74% vs. 81% em homens¹⁴. Para aqueles que sobrevivem a uma SCA, há um risco maior de IM recorrente, IC e morte¹⁵. Este risco é crescente em mulheres com menos de 50 anos, onde há uma mortalidade duas vezes maior que a dos homens¹⁶. No geral, a mortalidade a curto e longo prazo com DIC é 40% maior em mulheres após ajuste para idade e comorbidades¹².

3. DIFERENÇAS DE GÊNERO E APRESENTAÇÃO CLÍNICA

A avaliação dos sintomas cardiovasculares em mulheres, portanto, permanece desafiadora devido à natureza atípica de apresentação da DCV. Além disso, o uso de sintomas típicos de angina na avaliação de mulheres pode ser impreciso devido à transposição de sintomas derivados de coortes masculinas¹⁷. O Framingham Heart Study, por exemplo, descreveu inicialmente o padrão de apresentação clínica da DCV em mulheres na década de 1980 e demonstrou que elas geralmente desenvolvem angina como apresentação inicial de DCI e são menos propensas a apresentar IM em comparação aos homens^{18,19}. Na SCA, as mulheres também apresentam mais comumente angina instável, em vez de IM com elevação do segmento ST^{20,21}.

Por outro lado, um estudo com 246 mulheres e 276 homens não demonstrou diferenças de gênero na sensibilidade dos sintomas típicos, definidos como dor ou desconforto no peito, dispneia, sudorese e dor nos braços ou ombros, no diagnóstico de SCA²². Mulheres tendem a apresentar menos frequentemente sintomas de dor torácica por esforço antes de um infarto agudo do miocárdio (IAM)²³. As diferenças na apresentação tendem a ser mais polarizadas entre pacientes mais jovens em comparação com indivíduos mais velhos. Reforçando esse dado, um estudo com quase 10.000 pacientes mostrou que mulheres mais velhas – com mais de 65 anos – apresentavam sintomas comparáveis aos dos homens e tinham maior frequência de angina típica²⁴.

Os dados atuais sugerem que, nas mulheres, os sintomas de dor no peito são menos discriminatórios na previsão da DAC obstrutiva do que nos homens²⁵. Esse achado foi bem documentado e, há quase 40 anos, Diamond et al²⁶ sugeriram que, quando avaliados com angiografia coronária para sintomas típicos ou atípicos relacionados à isquemia miocárdica, as mulheres demonstraram taxas mais baixas de DAC obstrutiva em comparação aos homens. Na DCV estabelecida, tanto homens como mulheres apresentam dor no peito. Porém, as mulheres relatam sintomas adicionais, potencialmente relacionados com o gênero e inespecíficos, como fadiga e

perturbações do sono. A apresentação pode, portanto, confundir o diagnóstico, tornando a rejeição desses sintomas como não cardíacos ainda mais perigosa^{27,28}. A Tabela 1 mostra as diferenças entre gêneros nos sintomas de isquemia miocárdica:

Tabela 1. A influência do gênero nos sintomas de isquemia miocárdica

Comum em ambos os sexos
<ul style="list-style-type: none">• Dor, pressão ou aperto no peito• Radiação da dor no pescoço, ombro, costas, braço, mandíbula• Palpitações• Dificuldade em respirar• Azia, náusea, vômito, dor abdominal• Suores frios, umidade• Tontura
Mais comum em mulheres
<ul style="list-style-type: none">• Relatar sintomas mais leves• Início súbito de fraqueza, falta de ar, sensação de fadiga de doença sistêmica (sem dor no peito)• Desconforto leve nas costas, peito, braço, pescoço ou mandíbula (sem dor no peito)

3.1 Semelhanças, diferenças de gênero e fatores de risco

Apesar de homens e mulheres partilharem fatores de risco cardiovasculares clássicos, a importância relativa de cada fator pode ser específica do gênero. Por exemplo, o impacto deletério do tabagismo é maior nas mulheres do que nos homens, especialmente naqueles com menos de 50 anos de idade^{29,30}. Fumar também regula negativamente a vasodilatação dependente de estrogênio por meio de efeitos bioquímicos na parede endotelial³¹.

Durante a avaliação do risco de DCV, devem ser considerados fatores de risco típicos, incluindo idade >55 anos, DAC pré-existente, hipertensão, dislipidemia e diabetes mellitus, entre outros. Os riscos específicos das mulheres incluem estado pós-menopausa, histerectomia e complicações durante a gravidez. Mulheres que desenvolvem diabetes gestacional ou pré-eclâmpsia mais que duplicam o risco de desenvolver DCV posteriormente³².

A inatividade física continua sendo um fator de risco significativo para DCV. O Duke Activity Status Index é uma ferramenta de estratificação de risco que compreende um questionário de 12 itens que mede a capacidade funcional. Quando comparadas com mulheres que praticavam maiores níveis de atividade física, aquelas que realizavam <4,7 equivalentes metabólicos de

esforço na forma de atividades da vida diária apresentavam um risco 3,7 vezes maior de morte ou IM não fatal³³.

4. FATORES DE RISCO

4.1 FATORES DE RISCO DE FRAMINGHAM E EQUIVALENTES DE RISCO

Embora os médicos tenham confiado na Escala de Risco de Framingham (FRS) para avaliar o risco de DCV, os dados mostram que esse modelo subestima o risco nas mulheres e classifica 90% das mulheres como de baixo risco³⁴. As diretrizes da ACC/AHA sobre a avaliação do risco de DCV recomendam estimar o risco de DCV aterosclerótica em 10 anos ou ao longo da vida derivado de equações de coorte agrupadas que levam em consideração diversas populações étnicas e o risco de AVC em mulheres³⁵.

4.1.1 Hipertensão

A hipertensão subdiagnosticada e subtratada continua sendo um importante fator de risco para DIC em mulheres¹². A prevalência da hipertensão em mulheres e homens continua a aumentar e estima-se que o risco de desenvolver hipertensão ao longo da vida seja de pelo menos 90%³⁶. A hipertensão aumenta significativamente o risco de IM, insuficiência cardíaca, fibrilação atrial, AVC e insuficiência renal. A identificação e o tratamento da hipertensão são relevantes e, apesar dos muitos medicamentos anti-hipertensivos disponíveis, apenas um em cada dois americanos hipertensos é tratado adequadamente³⁷.

Mulheres na pré-menopausa correm um risco maior de danos hipertensivos em órgãos-alvo do que os homens da mesma idade, incluindo microalbuminúria e hipertrofia ventricular esquerda³⁸. O aumento da pressão arterial (PA) durante a transição da menopausa pode estar relacionado ao declínio dos níveis de estrogênio, o que leva à regulação positiva do sistema renina-angiotensina, à produção de fatores vasoconstritores, como a endotelina, e ao aumento da sensibilidade ao sal³⁹. Acima dos 65 anos, a prevalência de hipertensão é maior em mulheres do que em homens, mas menos da metade recebe tratamento adequado^{40,41}. A prevalência de hipertensão é de 25,3% entre as mulheres hispânicas e apenas 37,5% têm a PA controlada⁴².

A hipertensão do avental branco não tratada também está associada ao aumento do risco de DCV e a monitorização ambulatorial da PA demonstrou que mais mulheres têm hipertensão do “jaleco branco” do que os homens^{43,44}. Além disso, mulheres idosas e os afro-americanos apresentam um risco elevado de acidente vascular cerebral, DRC e complicações de insuficiência cardíaca devido à hipertensão⁴⁵.

4.1.2 Hiperlipidemia

Níveis lipídicos séricos elevados são os maiores contribuintes para o desenvolvimento de DIC em todo o mundo. Ensaios clínicos demonstraram que a redução do colesterol de lipoproteína de baixa densidade (LDL-C) com estatinas leva a melhores resultados de DCV^{35,46}. A diretriz ACC/AHA sobre o tratamento do colesterol sanguíneo defende o início comparável de estatinas em mulheres e homens com LDL-C > 190 mg/dL ou um risco estimado de DCVA em 10 anos de $\geq 7,5\%$ ⁴⁶.

A terapia com estatinas apresenta benefícios proporcionais semelhantes para mulheres e homens na redução de eventos cardiovasculares⁴⁷. Entre os idosos, as mulheres têm 20% menos probabilidade do que os homens de usar estatinas⁴⁸. Isso pode refletir uma maior vulnerabilidade das mulheres idosas à mialgia induzida por estatinas ou à subprescrição para essa população, embora faltem dados⁴⁹. Níveis elevados de colesterol não HDL e triglicerídeos são fatores de risco de DCV mais importantes em mulheres do que em homens, especialmente mulheres com diabetes^{50,51}.

4.1.3 Tabagismo

Fumar aumenta o risco de DCI, incluindo progressão da aterosclerose, (IM) e morte cardíaca súbita (MSC). O consumo de cigarro é crescente entre adolescentes e jovens adultos e as mulheres utilizam o tabagismo como estratégia para controle de peso. O tabagismo é um fator de risco mais forte para IM em mulheres de meia-idade em comparação aos homens, com um risco 6 vezes maior versus um risco 3 vezes maior, respectivamente⁵². Fumar apenas 2 a 3 cigarros por dia aumenta o risco de DCV, enquanto sua cessação diminui o risco substancialmente dentro de 3 anos⁵³.

4.1.4 Diabetes

Uma mulher diabética tem um risco 4 a 6 vezes maior de desenvolver DIC, em comparação com um risco 2 a 3 vezes maior num homem diabético^{54,55}. O maior impacto do diabetes nas mulheres pode ser atribuído ao maior aumento da adiposidade e da resistência à insulina⁵⁵. Estudos indicam que a diabetes é um preditor prognóstico mais forte de mortalidade nas mulheres do que nos homens. O diagnóstico precoce da diabetes é importante, especialmente em grupos étnicos de alto risco, como afro-americanos, hispânicos, índios americanos e americanos das ilhas do Pacífico. Embora a terapia hipoglicemiante reduza as complicações microvasculares, dados sobre a redução de complicações macrovasculares com o tratamento da hiperglicemia ainda são inconclusivos⁵⁶.

4.1.5 Doença arterial periférica (DAP)

A DAP é um risco equivalente para DIC e ambas compartilham fatores de risco como hipertensão, diabetes e tabagismo. O índice tornozelo-braquial para triagem de DAP é um teste barato para estratificação de risco. Em pacientes com DIC e DAP estáveis, a depressão foi independentemente associada à DAP nas mulheres, e o tabagismo e níveis elevados de fibrinogênio à DAP nos homens⁵⁷. Mulheres com DAP submetidas a intervenção vascular são normalmente idosas, apresentam doença mais grave e complexa e correm risco de resultados adversos com taxas mais altas de transfusão e embolia, embora tenham sucesso de procedimento semelhante ao dos homens⁵⁸. No Jackson Heart Study de mulheres e homens, com, em média, 55 anos, um índice menor tornozelo-braquial foi associado à calcificação da artéria coronária⁵⁹.

4.1.6 Doença renal crônica (DRC)

A DRC é um risco equivalente de DIC tanto em mulheres como em homens. Hipertensão, hiperlipidemia e diabetes são mais frequentes em pessoas com taxa de filtração glomerular reduzida, sendo a DRC associada à calcificação da artéria coronária independente dos fatores de risco tradicionais⁶⁰. No estudo Women's Ischemia Syndrome Evaluation (WISE), mulheres com creatinina sérica de 1,2 a 1,9 mg/dL tinham maior probabilidade de ter estenose angiográfica significativa em comparação com mulheres com creatinina sérica normal⁶¹. A mortalidade por doença renal terminal é elevada e cerca de 50% das mortes por DRC estão relacionadas com DCV. Em uma grande população comunitária, à medida que a TFG estimada diminuía, as taxas de hospitalização, eventos cardiovasculares e morte aumentavam⁶².

4.2 FATORES DE RISCO NÃO-FRAMINGHAM

4.2.1 Excesso de peso e obesidade

Embora o IMC elevado esteja associado ao aumento da DIC fatal e não fatal em mulheres e homens, as diferenças entre os sexos na distribuição de gordura têm sido relacionadas à doença. As mulheres acumulam gordura subcutânea, enquanto os homens acumulam mais gordura visceral. Mulheres na pós-menopausa apresentam maior acúmulo de gordura visceral, associada ao desenvolvimento de resistência à insulina, a respostas inflamatórias e lipólise⁶³.

O excesso de gordura visceral e pericárdica são fatores de risco para morbidades por DCV, independentemente das medidas tradicionais de obesidade⁶⁴. Vários fatores de risco de DCV estão ligados ao sobrepeso e à obesidade, a exemplo da hipertensão, que tem forte associação com

sobrepeso e obesidade em mulheres, e o diabetes relacionado à obesidade abdominal em mulheres⁶⁵. A perda de peso melhora os perfis de colesterol, reduz a pressão arterial e reduz o risco de desenvolver diabetes³⁵.

As diretrizes da ACC/AHA/The Obesity Society recomendam que a circunferência da cintura seja medida e o IMC calculado pelo menos uma vez por ano, e que indivíduos com sobrepeso e obesos e mulheres com circunferência da cintura acima de 88 cm devem ser aconselhados sobre seu elevado risco de DCV. Também é recomendada a perda de peso em mulheres, com a prescrição de uma dieta de 1.200 a 1.500 kcal/dia, com um déficit energético de 500 a 750 kcal/dia, assim como o encaminhamento para aconselhamento nutricional. A cirurgia bariátrica pode ser considerada em mulheres com IMC ≥ 40 ou naquelas com IMC ≥ 35 com comorbidade relacionada à obesidade⁶⁶.

4.2.2 Histórico familiar

O histórico familiar de DIC está presente na maioria dos pacientes com DIC prematura, sendo a história familiar de IM um indicador prognóstico independente de risco aumentado de DIC em mulheres e homens⁶⁷. As diferenças de gênero no impacto da história familiar no risco de DIC têm sido controversas. Em uma análise multivariada dos fatores de risco tradicionais de Framingham, o histórico familiar foi preditivo de eventos adversos maiores de DCV em mulheres, mas não houve aumento significativo do risco em homens⁶⁸. Dados de um estudo maior também mostraram diferenças de gênero. O exame do Physician's Health Study e do Women's Health Study revelou que uma história de IM materno até aos 79 anos estava associada ao aumento do risco de DCV tanto para filhos como para filhas, enquanto o IM paterno conferiu aumento do risco de DCV aos filhos, mas apenas IM prematuro do pai (< 50 anos) conferiu risco aumentado para as filhas⁶⁹.

4.2.3 Síndrome metabólica

A síndrome metabólica é um agrupamento de fatores de risco que aumenta o risco de DIC, sendo o risco de diabetes maior à medida que o número de componentes da síndrome aumenta⁷⁰. A desregulação de fatores metabólicos, como fator de necrose tumoral 3, leptina e adiponectina, contribui para o desenvolvimento de DCV, e os níveis séricos de adiponectina predizem o risco de DCV e a mortalidade em homens e mulheres⁷¹.

4.2.4 Síndrome dos ovários policísticos (SOP)

Fatores de risco cardíaco, como diabetes, obesidade, hipertensão e síndrome metabólica, são prevalentes em mulheres com SOP, e a orientação dessas pacientes sobre controle de peso e exercícios pode melhorar seu risco cardíaco cumulativo. Embora nenhum estudo de desfecho em longo

prazo avalie o aumento do risco de DCV na SOP, mulheres acometidas apresentam níveis elevados de cálcio nas artérias coronárias em comparação com controles saudáveis pareados com ovulação normal⁷².

4.2.5 Resultados adversos na gravidez

A gravidez é um teste de estresse metabólico e serve para prever a saúde cardiovascular futura. As diretrizes para prevenção de DCV em mulheres incorporaram resultados adversos na gravidez (APOs) como fatores de risco cardíaco, incluindo diabetes gestacional, pré-eclâmpsia, eclâmpsia e parto prematuro, todos associados ao aumento do risco futuro de doenças cardíacas⁷³. Um diagnóstico de pré-eclâmpsia duplica o risco de diabetes e AVC no futuro, além de quadruplicar o risco de hipertensão. Caso a mulher tenha histórico de pré-eclâmpsia, ela deve ser rastreada para hipertensão dentro de 6 meses a 1 ano após o parto e depois rastreada anualmente⁷⁴. Mulheres com diabetes gestacional devem ser examinadas para diabetes dentro de 6 semanas após o parto e se apresentarem glicemia de jejum alterada 6 semanas após o parto, devem ser rastreadas anualmente⁷⁵.

4.2.6 Distúrbios autoimunes sistêmicos

Distúrbios autoimunes sistêmicos, como lúpus eritematoso sistêmico (LES) e artrite reumatoide, são altamente prevalentes em mulheres, sendo associados a risco aumentado de DCV. A DIC é uma das principais causas de morbidade e mortalidade em pacientes com LES, e a artrite reumatoide e está relacionada a um risco duas a três vezes maior de IM e aumento da mortalidade por DCV⁷⁶. Os fatores de risco conhecidos de DCV não esclarecem o aumento substancial da taxa de DIC em pacientes com LES, sugerindo que a inflamação crônica subjacente pode contribuir para o maior risco da doença⁷⁷.

O tratamento para doenças autoimunes também envolve o uso de corticosteroides, associados à síndrome metabólica e à aterosclerose prematura⁷⁷. O cálcio arterial coronariano pode ser mais preditivo de risco de DCV do que os escores de risco de Framingham em mulheres com LES e artrite reumatoide⁷⁸. Além disso, foi sugerido que a disfunção microvascular coronariana (DMC) contribui para isquemia e angina em pacientes com LES sem DAC obstrutiva⁷⁹.

4.2.7 Radioterapia

A radiação da parede torácica ou do mediastino para tratamento de câncer, como linfoma de Hodgkin e câncer de mama, está associada à aterosclerose coronariana e DIC, assim como à doença pericárdica e valvular. O risco de DIC induzida por radiação aumenta na presença de

fatores de risco, exigindo maior controle nessas pacientes. O risco de doença cardíaca começa nos primeiros 5 anos após a exposição à radiação e continua por pelo menos 20 anos⁸⁰.

As doses de radiação da mama esquerda para o coração são maiores do que as doses de radiação da mama direita, enquanto a radiação da mama esquerda e da parede torácica está associada à aterosclerose da artéria coronária direita médio-esquerda descendente anterior, diagonal distal e proximal⁸¹. Em mulheres e homens, as complicações da radioterapia para câncer de cabeça e pescoço incluem aterosclerose e trombose da artéria subclávia/carótida. Dados de uma revisão demonstraram uma relação dose-resposta entre a frequência de estenose carotídea e a exposição à dose de radiação⁸².

4.2.8 Apneia obstrutiva do sono (AOS)

A AOS contribui para o risco de DCV pelo aumento do impulso simpático, estresse oxidativo e inflamação. Episódios de apneia e distúrbios respiratórios do sono contribuem para hipertensão sistêmica e pulmonar, assim como para distúrbios elétricos significativos e redução da variabilidade da frequência cardíaca⁸³. Existem diferenças de gênero na apresentação da AOS, sendo as mulheres mais propensas a apresentar insônia, ter histórico de depressão e disfunção tireoidiana⁸⁴. A AOS é relatada com mais frequência em homens e pode ser subdiagnosticada em mulheres⁸⁵.

4.2.9 Osteopenia/Osteoporose

A gravidade da osteoporose está associada a eventos cardíacos. Mulheres com níveis mais baixos de vitamina D têm uma tendência maior à hipertensão, diabetes e DIC em comparação aos homens. Nos participantes do Framingham Offspring Study, aqueles com níveis baixos de vitamina D tiveram eventos 1,62 vezes maiores em comparação com aqueles com níveis mais elevados⁸⁶. Porém, dados do NHANES III mostraram que um nível baixo de vitamina D não estava associado ao aumento da mortalidade⁸⁷.

4.2.10 Anemia

No estudo Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC)⁸⁸, 13% das mulheres estavam com anemia – em comparação a 4,8% dos homens – e durante um seguimento de 6,1 anos, um nível baixo de hemoglobina foi um fator de risco independente para eventos cardiovasculares, enquanto no Women's Ischemia Syndrome Evaluation (WISE)⁸⁹, 21% das mulheres estavam com anemia, que não foi associada à gravidade da DAC ou à fração de ejeção, mas sim a maior risco de resultados adversos. Nesse caso, as

pacientes com anemia tinham maior probabilidade de apresentar disfunção renal, diabetes e hipertensão.

4.3 ESTILO DE VIDA

4.3.1 Álcool

A ingestão de álcool tem uma relação com o risco de DIC em populações geralmente saudáveis, e recomenda-se que mulheres saudáveis não tomem mais do que uma bebida por dia, em média. O consumo excessivo de álcool está associado a hiperlipidemia, hipertensão, vasoconstrição, hipercoagulabilidade e menor limiar de fibrilação ventricular. O consumo moderado de álcool está associado à redução do risco de DIC, mesmo em mulheres de maior risco com diabetes mellitus tipo 2. O benefício cardioprotetor da ingestão moderada de álcool pode ser devido ao aumento do HDL-C e do relaxamento dos vasos endoteliais, além da diminuição da agregação/função plaquetária e do aumento da fibrinólise⁹⁰.

4.3.2 Atividade física e reabilitação cardíaca

A inatividade física é maior entre as mulheres do que entre os homens, especialmente em negros não-hispânicos e adultos hispânicos. Em um estudo realizado com mulheres, o risco populacional de doença cardíaca atribuível à inatividade física superou o de outros fatores de risco tradicionais de DCV. Ao melhorar a função endotelial coronariana, melhorar a função ventricular sistólica e diastólica e diminuir os fatores de risco de DCV, o exercício é importante para o manejo da angina e prevenção do infarto do miocárdio⁹¹.

A reabilitação cardíaca é uma modalidade custo-efetiva no tratamento da DIC, para melhorar os fatores de risco de DCV, a capacidade funcional e a recuperação da frequência cardíaca, além de reconstruir a confiança e o bem-estar geral do paciente. A participação na reabilitação cardíaca proporciona um benefício de mortalidade acima dos cuidados habituais por si só. É uma indicação de Classe I de acordo com as diretrizes da ACC/AHA para DIC estável, IM, pós-intervenção coronária percutânea e cirurgia de revascularização do miocárdio, insuficiência cardíaca, assim como doença cardíaca valvular^{92,93}.

4.3.3 Nutrição

A nutrição é um fator de risco modificável que influencia a aterogênese e a inflamação. A dieta Mediterrânea suplementada com azeite extravirgem ou nozes reduziu a incidência de eventos cardiovasculares maiores em quase 30% de pessoas com alto risco cardiovascular⁹⁴. Por outro lado, uma abordagem dietética tradicional com baixo teor de gordura não

resultou em benefício CV⁹⁵. O consumo de ácidos graxos trans tem sido associada à morte cardíaca súbita em mulheres com aterosclerose clínica, bem como à mortalidade geral por todas as causas^{96,97}.

A adesão à dieta DASH parece diminuir a pressão arterial e o risco de insuficiência cardíaca, mas não reduz o risco de morte súbita cardíaca em mulheres na pós-menopausa⁹⁸. Investigações sobre a relação entre o microbioma intestinal e a DIC levaram a uma melhor compreensão do risco de DCV associado ao consumo de carne vermelha⁹⁹. A L-carnitina e a fosfatidilcolina dietéticas são convertidas em N-óxido de trimetilamina (TMAO) pela microflora intestinal, e níveis aumentados de TMAO estão associados a eventos cardiovasculares. A aterosclerose é suprimida em camundongos quando os níveis de TMAO são reduzidos pela administração de antibióticos direcionados a micróbios intestinais¹⁰⁰.

4.4 VARIÁVEIS PSICOSSOCIAIS

4.4.1 Estresse mental agudo

Isquemia, infarte e arritmias relacionadas com o estresse mental agudo ocorrem tanto em mulheres como em homens, como observado durante catástrofes, como terremotos e guerras. Uma síndrome aguda associada ao estresse mental, a cardiomiopatia de estresse ou cardiomiopatia de Takotsubo é altamente prevalente em mulheres na pós-menopausa¹⁰¹. Está, muitas vezes, relacionada a um aumento súbito de catecolaminas no contexto de um estresse emocional, como a morte do cônjuge, ou físico, a exemplo de doença respiratória aguda¹⁰². A disfunção microvascular endotelial e não endotelial coronariana (DMC) é um contribuinte significativo para a DIC em mulheres e tem sido associada à cardiomiopatia de Takotsubo¹⁰³.

Uma diferença importante na DIC é que mulheres e homens diferem no grau de DAC obstrutiva epicárdica observada na angiografia convencional, sendo o papel da DMC endotelial/não endotelial maior na DCI em mulheres com sinais e sintomas de isquemia miocárdica e sem DAC obstrutiva. Um estudo em mulheres com DMC descobriu que a dislipidemia e o IMC elevado estavam relacionados com a DMC, e que os fatores de risco tradicionais contribuem modestamente para a DMC¹⁰⁴. A isquemia por estresse mental, por sua vez, é mais comum em mulheres mais jovens (idade ≤ 50) pós-IM em comparação com homens da mesma idade¹⁰⁵.

4.4.2 Depressão

A depressão está associada ao aumento do risco de DIC e da mortalidade por DIC. Em mulheres jovens (idade ≤ 55 anos), os sintomas depressivos foram associados ao aumento do risco de morte em comparação com homens ≤ 55 anos¹⁰⁶. A depressão também foi relacionada ao aumento

do risco de DCV, sendo um preditor independente de morte por DCV na Women's Health Initiative (WHI)¹⁰⁷. No Nurses Health Study (NHS), foi associada a eventos fatais de DCI, sendo o uso de medicação antidepressiva ligado a um risco aumentado de MSC¹⁰⁸. Embora os biomarcadores inflamatórios (PCR e Il-6) estejam elevados em mulheres com depressão, considera-se que a inflamação explica apenas uma pequena parte da associação entre depressão e DCV. A depressão está associada à diminuição do controle dos fatores de risco modificáveis e à menor adesão à medicação^{109,110}.

Nenhum estudo demonstrou que o tratamento da depressão tenha impacto na mortalidade cardíaca. No estudo ENRICH¹¹¹, o tratamento da depressão com terapia cognitivo-comportamental e inibidores seletivos da recaptação de serotonina não reduziu a morte ou o IM. O tratamento com sertralina não melhorou a mortalidade em pacientes com doença cardíaca no Sertraline Antidepressant Heart Attack Randomized Trial (SADHART)¹¹². Em um ensaio sobre tratamento farmacológico e não farmacológico da depressão, o tratamento não reduziu a morbidade ou mortalidade cardíaca¹¹³. No Stockholm Women's Intervention Trial for Coronary Heart Disease (SWITCHD)¹¹⁴, a intervenção psicossocial baseada em grupo teve um efeito protetor e prolongou a vida de mulheres hospitalizadas por doença coronariana.

4.4.2 Ansiedade

Pacientes ansiosos pós-IM apresentam risco aumentado de novos eventos cardíacos, mortalidade cardíaca e mortalidade por todas as causas. Uma meta-análise relatou que a ansiedade pós-IM está associada a um risco aumentado de 36% de resultados adversos¹¹⁵. Em outra meta-análise, a ansiedade foi um fator de risco independente para DIC e mortalidade cardíaca¹¹⁶.

4.4.3 Raiva

A raiva está associada a resultados cardíacos adversos em mulheres e homens. A patogênese de eventos cardíacos relacionados à raiva implica isquemia induzida por estresse mental agudo, vasoespasmo coronariano, disfunção endotelial no contexto de aumento de catecolaminas, instabilidade de placa, aumento de trombogenicidade e arritmias. No estudo Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC), pacientes com PA normal e propensos à raiva apresentavam maior risco de IAM, revascularização e mortalidade cardíaca em comparação a pacientes com baixo traço de raiva, embora essa associação não estivesse presente em pacientes hipertensos⁸⁸.

Em uma análise cruzada de casos no Stockholm Heart Epidemiology Program (SHEEP) de mulheres e homens, a raiva foi associada a um risco aumentado de IM até uma hora após uma explosão de raiva¹¹⁷, enquanto

dados de uma meta-análise sobre a associação de raiva com IM, AVC, ruptura de aneurisma e arritmias ventriculares relatou aumento de eventos cardiovasculares 2 horas após a explosão de raiva¹¹⁸.

4.4.4 Estado civil

Na coorte do estudo Stockholm Female Coronary Risk (FemCorRisk) de mulheres comunitárias com DIC, o estresse conjugal previu um mau prognóstico em um acompanhamento médio de 4,8 anos. Mulheres com estresse conjugal grave tiveram um risco 3x maior de eventos coronarianos, apesar de controlarem os fatores de risco padrão e a disfunção ventricular esquerda¹¹⁹.

4.4.5 Status socioeconômico (SES)

Um SES mais baixo está associado a um risco um pouco maior de DIC em mulheres em comparação com homens. Uma carga mais elevada de fatores de risco modificáveis é encontrada em mulheres com estatuto socioeconômico mais baixo, inversamente relacionado ao índice de massa corporal¹²⁰. No Women's Health Study, as mulheres instruídas eram menos propensas a fumar, a ter hipertensão, diabetes ou obesidade, sendo observada uma redução nos eventos incidentes de DCV com o aumento dos níveis de escolaridade e rendimento¹²¹. O baixo estatuto socioeconômico e o estresse no trabalho também aumentaram o risco de DIC no estudo FemCorRisk¹²².

5. HORMÔNIOS E RISCO DE DCV

5.1 CONTRACEPTIVOS ORAIS

Os contraceptivos orais em mulheres jovens – com menos de 30 anos de idade –, saudáveis e sem fatores de risco não representam um fator de risco importante para DIC. O tabagismo combinado com essa substância, por outro lado, aumenta o risco em 7 vezes¹²³. O uso de contraceptivos orais está associado a um aumento significativo da PA diastólica e ao mau controle da hipertensão em mulheres hipertensas, independentemente da idade e do peso¹²⁴. Os contraceptivos orais de quarta geração – contendo drospirenona –, por sua vez, podem ter um efeito redutor da PA, pois possuem o mesmo mecanismo de ação da espironolactona, mas também estão associados a um risco aumentado de tromboembolismo venoso (TEV)¹²⁵.

5.2 MENOPAUSA E TERAPIA HORMONAL DA MENOPAUSA (THM)

A incidência de DIC aumenta após a menopausa. A diminuição dos níveis de estrogênio está envolvida, mas uma proporção desfavorável

alterada de hormônios sexuais (testosterona/estrogênio) pode contribuir para o risco. A DIC aumenta com a idade em mulheres e homens, e a menopausa em si pode não ser um fator de risco independente, uma vez que outros fatores de risco, como diabetes, hipertensão e síndrome metabólica, crescem após a menopausa. Embora os dados observacionais sugiram que a terapia hormonal pode reduzir o risco de DIC, os resultados da Women's Health Initiative (WHI) indicaram que o estrogênio combinado com a progestina versus o placebo estava associado a resultados adversos nas mulheres. A terapia hormonal na menopausa não é mais recomendada para prevenção primária ou secundária de DIC¹²⁶.

Anterior ao WHI, o Heart and Estrogen/Progestin Replacement Study (HERS) não relatou benefício da terapia hormonal em mulheres com DIC¹²⁷. Em uma coorte de mulheres pós-menopáusicas, com idade entre 50 e 59 anos, houve diminuição da calcificação da artéria coronária no braço do estrogênio versus placebo¹²⁸, enquanto no estudo Kronos Early Estrogen Prevention (KEEPS), embora o uso de terapia hormonal tenha reduzido os sintomas vasomotores, não houve diferença na calcificação da artéria coronária ou na espessura médio-intimal da carótida após 4 anos de acompanhamento^{129,130}.

Em mulheres com histórico de DIC que apresentam sintomas vasomotores significativos da menopausa, opções não hormonais estão disponíveis para o manejo desses sintomas, que incluem inibidores seletivos da recaptção da serotonina, inibidores da recaptção da serotonina e noradrenalina (SNRI), ajustes no estilo de vida e nutrição, higiene do sono e acupuntura¹³¹.

6. TRATAMENTO NOS DIFERENTES GÊNEROS

A subestimação do risco cardiovascular em mulheres resulta em diagnósticos tardios ou até mesmo perdidos de DCV. O uso de investigações para detectar estenose coronária grave é, muitas vezes, desnecessário, uma vez que as mulheres têm uma prevalência mais baixa de DAC obstrutiva, mas têm maior carga de sintomas e comprometimento funcional. O manejo da angina estável em ambos os sexos permanece semelhante e inclui mudanças no estilo de vida, medicamentos antianginosos e prevenção secundária farmacológica, revascularização e reabilitação. A Tabela 2 destaca os fatores que afetam a precisão do diagnóstico de doenças cardiovasculares em mulheres¹³².

Tabela 2. Fatores que afetam o diagnóstico de DCV em mulheres

ESTADO DA MENOPAUSA

Na pré-menopausa, o estrogênio endógeno pode causar alterações no segmento ST, resultando em testes de tolerância ao exercício falso-positivos.

Angina e isquemia variam com o ciclo menstrual. Na pós-menopausa, existe uma maior prevalência de doença coronariana.

CAPACIDADE FUNCIONAL

Na pré-menopausa, a incapacidade de atingir a frequência cardíaca adequada pode impedir o diagnóstico de isquemia.

PREVALÊNCIA DE DOENÇA

A menor prevalência da doença na pré-menopausa resulta em menor precisão dos testes de estresse quando comparados aos homens.

ALTERAÇÕES NO ECG

Mudanças na onda ST-T em repouso na pré-menopausa reduzem a precisão da identificação de mudanças no pico de estresse. As diretrizes da ACC/AHA recomendam exames de imagem cardíaca em indivíduos com alterações da onda ST-T em repouso no ECG. Na pós-menopausa, a tensão QRS mais baixa afeta a precisão diagnóstica das investigações em mulheres.

7. A IMPORTÂNCIA DAS INVESTIGAÇÕES CARDÍACAS

O eletrocardiograma (ECG) de exercício tem uso limitado na avaliação de dor torácica em mulheres, devido à menor precisão diagnóstica de DAC em comparação aos homens¹³³. Variações hormonais podem contribuir para taxas de falsos positivos em mulheres na pré-menopausa e a terapia de reposição hormonal pode gerar falsos negativos, devido às suas propriedades vasodilatadoras¹³⁴. Há também dificuldades relacionadas ao gênero em atingir um nível adequado de exercício para diagnosticar isquemia induzível¹³⁵.

O teste de estresse farmacológico é uma técnica diagnóstica precisa e é preferida para diagnosticar DAC em mulheres com menor capacidade de exercício, enquanto a ecocardiografia de estresse usando dobutamina tem sensibilidade e especificidade de 85% e 75%, respectivamente, para detectar DAC^{135,136}. A angiografia coronariana por tomografia computadorizada, por sua vez, tem precisão diagnóstica semelhante na detecção de estenose coronariana $\geq 50\%$ e $\geq 70\%$ em mulheres e homens, respectivamente. Em mulheres com mais de 55 anos e risco intermediário de doença coronariana, a falta de cálcio coronariano tem um alto valor preditivo negativo (99%)^{137,138}.

7.1 RESULTADOS DEPENDENTES DO GÊNERO

Dados sugerem que tanto os homens como as mulheres com angina estável estão sujeitos a um aumento da mortalidade quando comparados com a população em geral¹³⁹. Na realidade, a angina estável já não é vista como uma condição benigna nas mulheres, com evidências do Euro Heart Survey of Stable Angina¹⁴⁰ demonstrando que durante o período de acompanhamento de 1 ano, as mulheres tiveram o dobro do risco de morte ou infarto agudo do miocárdio não fatal em comparação com os homens. Os

subgrupos de DCV também apresentam resultados variados. Mulheres que manifestam IM com elevação do segmento ST, por sua vez, apresentam resultados piores em comparação aos homens, mas nas com IM sem elevação do segmento ST não foram demonstradas diferenças de desfecho dependentes do sexo¹⁴¹.

8. MELHORIAS NA IDENTIFICAÇÃO E NO TRATAMENTO DE MULHERES

Apesar de recomendações semelhantes para homens e mulheres, está bem documentado que os procedimentos de diagnóstico e a prevenção secundária não são administrados às mulheres com a mesma intensidade. Ensaio clínico anteriores recrutaram predominantemente homens, tornando difícil determinar quaisquer vantagens específicas de gênero. O tratamento médico afeta homens e mulheres de maneiras diferentes e, por isso, deve ser adaptado de acordo com o gênero. Por exemplo, descobriu-se que os betabloqueadores proporcionam maior benefício de sobrevivência em mulheres com IAM¹⁴².

A American Heart Association (AHA) destaca a importância da modificação do estilo de vida, da cessação do tabagismo e da dieta alimentar, com a finalidade de reduzir a morbidade e a mortalidade relacionadas às DCV nas mulheres. Essas orientações devem constituir a base das estratégias nacionais que visam reduzir a DCV nas mulheres¹², conforme mostra a Tabela 3.

Tabela 3. Recomendações da AHA para prevenção de DCV em mulheres

MUDANÇAS DE ESTILO DE VIDA
<ul style="list-style-type: none">• Controle de peso;• Manejo da hipertensão;• Aumentar o exercício;• Moderação de álcool;• Conselhos dietéticos;• Incentivar a cessação do tabagismo com aconselhamento e terapia de cessação.
MUDANÇAS ALIMENTARES
<ul style="list-style-type: none">• Coma peixes oleosos pelo menos duas vezes por semana;• Limitar a ingestão de gordura saturada.
TERAPIA DE REPOSIÇÃO HORMONAL e MODULADORES SELETIVOS DE RECEPTORES DE ESTROGÊNIO não são recomendados. SUPLEMENTOS ANTIOXIDANTES , por exemplo, vitaminas C e E, não devem ser usados para prevenção primária/secundária de doenças cardiovasculares.

REFERÊNCIAS

1. Roth GA, Mensah GA, Johnson CO, Addolorato G, Ammirati E, Baddour LM, et al. Global burden of cardiovascular diseases and risk factors, 1990–2019: update from the GBD 2019 Study. *J Am Coll Cardiol.* 2020;76(25):2982–3021.
2. Virani SS, Alonso A, Aparicio HJ, Benjamin EJ, Bittencourt MS, Callaway CW et al. Heart disease and stroke statistics - 2021 update: a report from the American Heart Association. *Circulation.* 2021:CIR0000000000000950.
3. Stampfer MJ, Willett WC, Colditz GA, Rosner B, Speizer FE, Hennekens CH. A prospective study of postmenopausal estrogen therapy and coronary heart disease. *N Engl J Med.* 1985;313(17):1044–9.
4. Wilson PWF, Garrison RJ, Castelli WP. Postmenopausal estrogen use, cigarette smoking, and cardiovascular morbidity in women over 50. *N Engl J Med.* 1985;313(17):1038–43.
5. Stampfer MJ, Colditz GA, Willett WC, Manson JE, Rosner B, Speizer FE et al. Postmenopausal estrogen therapy and cardiovascular disease. Ten-year follow-up from the Nurses' Health Study. *N Engl J Med.* 1991;325(11):756–62.
6. Hulley S, Grady D, Bush T, Furberg C, Herrington D, Riggs B et al. Randomized trial of estrogen plus progestin for secondary prevention of coronary heart disease in postmenopausal women. Heart and Estrogen/progestin Replacement Study (HERS) Research Group. *Jama.* 1998;280(7):605–13.
7. Rossouw JE, Anderson GL, Prentice RL, LaCroix AZ, Kooperberg C, Stefanick ML, et al. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results from the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA.* 2002;288(3):321–33.
8. Lundberg GP, Mehta LS, Sanghani RM, Patel HN, Aggarwal NR, Aggarwal NT, et al. Heart centers for women: historical perspective on formation and future strategies to reduce cardiovascular disease. *Circulation.* 2018;138(11):1155–65.

9. National Heart Lung and Blood Institute. Women's Heart Health: developing a national health education action plan (No. 01–2963). Office of Prevention, Education, and Control: Silver Spring, MD, USA. 2001.
10. Mosca L, Appel LJ, Benjamin EJ, Berra K, Chandra-Strobos N, Fabunmi RP, et al. Evidence-based guidelines for cardiovascular disease prevention in women. *J Am Coll Cardiol*. 2004;43(5):900–21.
11. Peters SAE, Colantonio LD, Dai Y, Zhao H, Bittner V, Farkouh ME, Dlugniewski P, Poudel B, Muntner P, Woodward M. Trends in recurrent coronary heart disease after myocardial infarction among US women and men between 2008 and 2017. *Circulation*. 2021;143(7):650–60.
12. Mosca L, Benjamin EJ, Berra K, Bezanson JL, Dolor RJ, Lloyd-Jones DM, et al. Effectiveness-based guidelines for the prevention of cardiovascular disease in women—2011 update: a guideline from the American Heart Association. *Circulation*. 2011;123(11):1243–62.
13. Pathak LA, Shirodkar S, Ruparelia R, Rajebahadur J. Coronary artery disease in women. *Indian Heart J*. 2017;69(4):532–8.
14. Mehilli J, Presbitero P. Coronary artery disease and acute coronary syndrome in women. *Heart*. 2020;106(7):487–92.
15. Maas AH, Appelman YE. Gender differences in coronary heart disease. *Netherlands heart journal: monthly journal of the Netherlands Society of Cardiology and the Netherlands Heart Foundation*. 2010;18(12):598–602.
16. Wei J, Rooks C, Ramadan R, Shah AJ, Bremner JD, Quyyumi AA, et al. Meta-analysis of mental stress-induced myocardial ischemia and subsequent cardiac events in patients with coronary artery disease. *Am J Cardiol*. 2014;114(2):187–92.
17. Douglas PS, Ginsburg GS. The evaluation of chest pain in women. *N Engl J Med*. 1996;334:1311–5.

18. Murabito JM, Evans JC, Larson MG, et al. Prognosis after the onset of coronary heart disease. An investigation of differences in outcome between the sexes according to initial coronary disease presentation. *Circulation*. 1993;88:2548–55.
19. Lerner DJ, Kannel WB. Patterns of coronary heart disease morbidity and mortality in the sexes: A 26-year follow-up of the Framingham population. *Am Heart J*. 1986;111:383–90.
20. Hochman JS, Tamis JE, Thompson TD, et al. Sex, clinical presentation, and outcome in patients with acute coronary syndromes. Global Use of Strategies to Open Occluded Coronary Arteries in Acute Coronary Syndromes IIb Investigators. *N Engl J Med*. 1999;341:226–32.
21. Berger JS, Elliott L, Gallup D, et al. Sex differences in mortality following acute coronary syndromes. *JAMA*. 2009;302:874–82.
22. Milner KA, Funk M, Arnold A, et al. Typical symptoms are predictive of acute coronary syndromes in women. *Am Heart J*. 2002;14:283–8.
23. Shaw LJ, Bairey Merz CN, Pepine CJ, et al. Insights from the NHLBI-sponsored Women's Ischemia Syndrome Evaluation (WISE) study. Part I: Gender differences in traditional and novel risk factors, symptom evaluation, and gender-optimized diagnostic strategies. *J Am Coll Cardiol*. 2006;47:S4–S20.
24. Rosengren A, Wallentin L, K Gitt A, et al. Sex, age, and clinical presentation of acute coronary syndromes. *Eur Hear J*. 2004;25:663–70.
25. Johnson BD, Shaw LJ, Pepine CJ, et al. Persistent chest pain predicts cardiovascular events in women without obstructive coronary artery disease: Results from the NIH-NHLBI-sponsored Women's Ischaemia Syndrome Evaluation (WISE) study. *Eur Heart J* 2006;27:1408–15.
26. Diamond GA, Forrester JS, Hirsch M, et al. Application of conditional probability analysis to the clinical diagnosis of coronary artery disease. *J Clin Invest*. 1980;65:1210–21.

27. Canto JG, Rogers WJ, Goldberg RJ, et al. NRM Investigators. Association of age and sex with myocardial infarction symptom presentation and in-hospital mortality. *JAMA*. 2012;307:813–22.
28. Bugiardini R, Bairey Merz CN. Angina with “normal” coronary arteries: a changing philosophy. *JAMA*. 2005;293:477–84.
29. Grundtvig M, Hagen TP, German M, et al. Sex-based differences in premature first myocardial infarction caused by smoking: twice as many years lost by women as by men. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil*. 2009;16:174–9.
30. Prescott E, Hippe M, Schnohr P, et al. Smoking and risk of myocardial infarction in women and men: longitudinal population study. *BMJ*. 1998;316:1043–7.
31. Vanhoutte PM, Shimokawa H, Tang EHC, et al. Endothelial dysfunction and vascular disease. *Acta Physiologica*. 2009; 196:193–222.
32. Heida KY, Franx A, Van Rijn BB, et al. Earlier age of onset of chronic hypertension and type 2 diabetes mellitus after a hypertensive disorder of pregnancy or gestational diabetes mellitus. *Hypertension*. 2015;66:1116–22.
33. Shaw LJ, Olson MB, Kip K, et al. The value of estimated functional capacity in estimating outcome: Results from the NHBLI-sponsored Women’s Ischemia Syndrome Evaluation (WISE) study. *J Am Coll Cardiol*. 2006;47:S36–43.
34. Pasternak RC, Abrams J, Greenland P, Smaha LA, Wilson PW, Houston-Miller N. 34th Bethesda Conference: Task Force – identification of coronary heart disease risk: Is there a detection gap? *Journal of the American College of Cardiology*. 2003; 41:1863–1874.
35. Goff DC Jr, Lloyd-Jones DM, Bennett G, Coady S, D’Agostino RB Sr, Gibbons R, et al. 2013 ACC/AHA guideline on the assessment of cardiovascular risk: A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation*. 2013.
36. Messerli FH, Williams B, Ritz E. Essential hypertension. *Lancet*. 2007; 370:591–603.

37. Daugherty SL, Masoudi FA, Ellis JL, Ho PM, Schmittiel JA, Tavel HM, et al. Age-dependent gender differences in hypertension management. *Journal of Hypertension*. 2011; 29:1005–1011.
38. Palatini P, Mos L, Santonastaso M, Saladini F, Benetti E, Mormino P, et al. Premenopausal women have increased risk of hypertensive target organ damage compared with men of similar age. *Journal of women's health*. 2011; 20:1175–1181.
39. Maas AH, Franke HR. Women's health in menopause with a focus on hypertension. *Neth Heart J*. 2009; 17:68–72.
40. Gu Q, Burt VL, Paulose-Ram R, Dillon CF. Gender differences in hypertension treatment, drug utilization patterns, and blood pressure control among us adults with hypertension: Data from the national health and nutrition examination survey 1999–2004. *Am J Hypertens*. 2008; 21:789–798.
41. Go AS, Mozaffarian D, Roger VL, Benjamin EJ, Berry JD, Borden WB, et al. Heart disease and stroke statistics--2013 update: A report from the American Heart Association. *Circulation*. 2013; 127:e6–e245.
42. Sorlie PD, Allison MA, Aviles-Santa ML, Cai J, Daviglius ML, Howard AG, et al. Prevalence of hypertension, awareness, treatment, and control in the hispanic community health study/study of latinos. *Am J Hypertens*. 2014; 27:793–800.
43. de la Sierra A, Segura J, Banegas JR, Gorostidi M, de la Cruz JJ, Armario P, et al. Clinical features of 8295 patients with resistant hypertension classified on the basis of ambulatory blood pressure monitoring. *Hypertension*. 2011; 57:898–902.
44. Stergiou GS, Asayama K, Thijs L, Kollias A, Niiranen TJ, Hozawa A, et al. Prognosis of white-coat and masked hypertension: International database of home blood pressure in relation to cardiovascular outcome. *Hypertension*. 2014; 63:675–682.
45. Krakoff LR, Gillespie RL, Ferdinand KC, Fergus IV, Akinboboye O, Williams KA, et al. 2014 hypertension recommendations from the eighth joint

national committee panel members raise concerns for elderly black and female populations. *Journal of the American College of Cardiology*. 2014; 64:394–402.

46. Yusuf S, Hawken S, Ounpuu S, Dans T, Avezum A, Lanas F, et al. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the interheart study): Case-control study. *Lancet*. 2004; 364:937–952.

47. Kostis WJ, Cheng JQ, Dobrzynski JM, Cabrera J, Kostis JB. Meta-analysis of statin effects in women versus men. *Journal of the American College of Cardiology*. 2012; 59:572–582.

48. Bhattacharjee S, Findley PA, Sambamoorthi U. Understanding gender differences in statin use among elderly medicare beneficiaries: An application of decomposition technique. *Drugs Aging*. 2012; 29:971–980.

49. Bhardwaj S, Selvarajah S, Schneider EB. Muscular effects of statins in the elderly female: A review. *Clin Interv Aging*. 2013; 8:47–59.

50. Lu W, Resnick HE, Jablonski KA, Jones KL, Jain AK, Howard WJ, et al. Non-HDL cholesterol as a predictor of cardiovascular disease in type 2 diabetes: The strong heart study. *Diabetes Care*. 2003; 26:16–23.

51. Shai I, Rimm EB, Hankinson SE, Curhan G, Manson JE, Rifai N, et al. Multivariate assessment of lipid parameters as predictors of coronary heart disease among postmenopausal women: Potential implications for clinical guidelines. *Circulation*. 2004; 110:2824–2830.

52. Teo KK, Ounpuu S, Hawken S, Pandey MR, Valentin V, Hunt D, et al. Tobacco use and risk of myocardial infarction in 52 countries in the interheart study: A case-control study. *Lancet*. 2006; 368:647–658.

53. Huxley RR, Woodward M. Cigarette smoking as a risk factor for coronary heart disease in women compared with men: A systematic review and meta-analysis of prospective cohort studies. *Lancet*. 2011; 378:1297–1305.

54. Kalyani RR, Lazo M, Ouyang P, Turkbey E, Chevalier K, Brancati F, et al. Sex differences in diabetes and risk of incident coronary artery disease in healthy young and middle-aged adults. *Diabetes Care*. 2014; 37:830–838.
55. Wannamethee SG, Papacosta O, Lawlor DA, Whincup PH, Lowe GD, Ebrahim S, et al. Do women exhibit greater differences in established and novel risk factors between diabetes and non-diabetes than men? The british regional heart study and british women’s heart health study. *Diabetologia*. 2012; 55:80–87.
56. Mannucci E, Dicembrini I, Lauria A, Pozzilli P. Is glucose control important for prevention of cardiovascular disease in diabetes? *Diabetes Care*. 2013; 36(2):S259–263.
57. Grenon SM, Cohen BE, Smolderen K, Vittinghoff E, Whooley MA, Hiramoto J. Peripheral arterial disease, gender, and depression in the heart and soul study. *Journal of Vascular Surgery*. 2014.
58. Jackson EA, Munir K, Schreiber T, Rubin JR, Cuff R, Gallagher KA, et al. Impact of gender on morbidity and mortality rates following lower extremity interventions for peripheral arterial disease: Observations from the blue cross blue shield of michigan cardiovascular consortium. *Journal of the American College of Cardiology*. 2014.
59. Tullos BW, Sung JH, Lee JE, Criqui MH, Mitchell ME, Taylor HA. Ankle-brachial index (ABI), abdominal aortic calcification (AAC), and coronary artery calcification (CAC): The Jackson Heart Study. *The International Journal of Cardiovascular Imaging*. 2013; 29:891–897.
60. Budoff MJ, Rader DJ, Reilly MP, Mohler ER 3rd, Lash J, Yang W, et al. Relationship of estimated GFR and coronary artery calcification in the CRIC (Chronic Renal Insufficiency Cohort) study. *Am J Kidney Dis*. 2011; 58:519–526.
61. Reis SE, Olson MB, Fried L, Reeser V, Mankad S, Pepine CJ, et al. Mild renal insufficiency is associated with angiographic coronary artery disease in women. *Circulation*. 2002; 105:2826–2829.

62. Go AS, Chertow GM, Fan D, McCulloch CE, Hsu CY. Chronic kidney disease and the risks of death, cardiovascular events, and hospitalization. *N Engl J Med.* 2004; 351:1296–1305.
63. Fuente-Martin E, Argente-Arizon P, Ros P, Argente J, Chowen JA. Sex differences in adipose tissue: It is not only a question of quantity and distribution. *Adipocyte.* 2013; 2:128–134.
64. Mahabadi AA, Massaro JM, Rosito GA, Levy D, Murabito JM, Wolf PA, et al. Association of pericardial fat, intrathoracic fat, and visceral abdominal fat with cardiovascular disease burden: The framingham heart study. *Eur Heart J.* 2009; 30:850–856.
65. Felix-Redondo FJ, Grau M, Baena-Diez JM, Degano IR, de Leon AC, Guembe MJ, et al. Prevalence of obesity and associated cardiovascular risk: The darios study. *BMC Public Health.* 2013; 13:542.
66. Jensen MD, Ryan DH, Apovian CM, Ard JD, Comuzzie AG, Donato KA, et al. 2013 aha/acc/tos guideline for the management of overweight and obesity in adults: A report of the american college of cardiology/american heart association task force on practice guidelines and the obesity society. *Journal of the American College of Cardiology.* 2014; 63:2985–3023.
67. Paixao AR, Berry JD, Neeland IJ, Ayers CR, Rohatgi A, de Lemos JA, et al. Coronary artery calcification and family history of myocardial infarction in the dallas heart study. *JACC Cardiovasc Imaging.* 2014.
68. Kim C, Chang HJ, Cho I, Sung JM, Choi D, Jeong MH, et al. Impact of family history on the presentation and clinical outcomes of coronary heart disease: Data from the korea acute myocardial infarction registry. *The Korean journal of internal medicine.* 2013; 28:547–556.
69. Sesso HD, Lee IM, Gaziano JM, Rexrode KM, Glynn RJ, Buring JE. Maternal and paternal history of myocardial infarction and risk of cardiovascular disease in men and women. *Circulation.* 2001; 104:393–398.
70. Reilly MP, Rader DJ. The metabolic syndrome: More than the sum of its parts? *Circulation.* 2003; 108:1546–1551.

71. Lee S, Kwak HB. Role of adiponectin in metabolic and cardiovascular disease. *J Exerc Rehabil.* 2014; 10:54–59.
72. Christian RC, Dumesic DA, Behrenbeck T, Oberg AL, Sheedy PF 2nd, Fitzpatrick LA. Prevalence and predictors of coronary artery calcification in women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003; 88:2562–2568.
73. Ahmed R, Dunford J, Mehran R, Robson S, Kunadian V. Pre-eclampsia and future cardiovascular risk among women: A review. *Journal of the American College of Cardiology.* 2014; 63:1815–1822.
74. Bushnell C, McCullough LD, Awad IA, Chireau MV, Fedder WN, Furie KL, et al. Guidelines for the prevention of stroke in women: A statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke.* 2014; 45:1545–1588.
75. Expert Committee on the D, Classification of Diabetes M. Report of the expert committee on the diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care.* 2003; 26(1):S5–20.
76. Chung CP, Giles JT, Kronmal RA, Post WS, Gelber AC, Petri M, et al. Progression of coronary artery atherosclerosis in rheumatoid arthritis: Comparison with participants from the multi-ethnic study of atherosclerosis. *Arthritis Res Ther.* 2013; 15:R134.
77. Zeller CB, Appenzeller S. Cardiovascular disease in systemic lupus erythematosus: The role of traditional and lupus related risk factors. *Current cardiology reviews.* 2008; 4:116–122.
78. Chung CP, Oeser A, Avalos I, Raggi P, Stein CM. Cardiovascular risk scores and the presence of subclinical coronary artery atherosclerosis in women with systemic lupus erythematosus. *Lupus.* 2006; 15:562–569.
79. Ishimori ML, Martin R, Berman DS, Goykhman P, Shaw LJ, Shufelt C, et al. Myocardial ischemia in the absence of obstructive coronary artery disease in systemic lupus erythematosus. *JACC Cardiovasc Imaging.* 2011; 4:27–33.

80. Darby SC, Ewertz M, McGale P, Bennet AM, Blom-Goldman U, Bronnum D, et al. Risk of ischemic heart disease in women after radiotherapy for breast cancer. *N Engl J Med*. 2013; 368:987–998.
81. Nilsson G, Holmberg L, Garmo H, Duvernoy O, Sjogren I, Lagerqvist B, et al. Distribution of coronary artery stenosis after radiation for breast cancer. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2012; 30:380–386.
82. Schultz-Hector S, Kallfass E, Sund M. radiation sequelae in the large arteries. A review of clinical and experimental data. *Strahlentherapie und Onkologie*. 1995; 171:427–436.
83. Somers VK, White DP, Amin R, Abraham WT, Costa F, Culebras A, et al. Sleep apnea and cardiovascular disease: An American Heart Association/American College of Cardiology Foundation Scientific Statement from the American Heart Association Council for High Blood Pressure Research Professional Education Committee, council on Clinical Cardiology, stroke council, and council on Cardiovascular Nursing. In collaboration with the National Heart, Lung, And Blood Institute National Center on Sleep Disorders Research (National Institutes of Health). *Circulation*. 2008; 118:1080–1111.
84. Shepertycky MR, Banno K, Kryger MH. Differences between men and women in the clinical presentation of patients diagnosed with obstructive sleep apnea syndrome. *Sleep*. 2005; 28:309–314.
85. Quintana-Gallego E, Carmona-Bernal C, Capote F, Sanchez-Armengol A, Botebol-Benhamou G, Polo-Padillo J, et al. Gender differences in obstructive sleep apnea syndrome: A clinical study of 1166 patients. *Respiratory Medicine*. 2004; 98:984–989.
86. Wang TJ, Pencina MJ, Booth SL, Jacques PF, Ingelsson E, Lanier K, et al. Vitamin d deficiency and risk of cardiovascular disease. *Circulation*. 2008; 117:503–511.
87. Melamed ML, Michos ED, Post W, Astor B. 25-hydroxyvitamin d levels and the risk of mortality in the general population. *Archives of internal medicine*. 2008; 168:1629–1637.

88. Sarnak MJ, Tighiouart H, Manjunath G, MacLeod B, Griffith J, Salem D, et al. Anemia as a risk factor for cardiovascular disease in the atherosclerosis risk in communities (ARIC) study. *Journal of the American College of Cardiology*. 2002; 40:27–33.
89. Arant CB, Wessel TR, Olson MB, Bairey Merz CN, Sopko G, Rogers WJ, et al. Hemoglobin level is an independent predictor for adverse cardiovascular outcomes in women undergoing evaluation for chest pain: Results from the National Heart, Lung, and Blood Institute Women's Ischemia Syndrome Evaluation study. *Journal of the American College of Cardiology*. 2004; 43:2009–2014.
90. Costanzo S, Di Castelnuovo A, Donati MB, Iacoviello L, de Gaetano G. Cardiovascular and overall mortality risk in relation to alcohol consumption in patients with cardiovascular disease. *Circulation*. 2010; 121:1951–1959.
91. Brown WJ, Pavey T, Bauman AE. Comparing population attributable risks for heart disease across the adult lifespan in women. *Br J Sports Med*. 2014.
92. Anjo D, Santos M, Rodrigues P, Brochado B, Sousa MJ, Barreira A, et al. The benefits of cardiac rehabilitation in coronary heart disease: A gender issue? *Rev Port Cardiol*. 2014; 33:79–87.
93. Goel K, Lennon RJ, Tilbury RT, Squires RW, Thomas RJ. Impact of cardiac rehabilitation on mortality and cardiovascular events after percutaneous coronary intervention in the community. *Circulation*. 2011; 123:2344–2352.
94. Estruch R, Ros E, Martinez-Gonzalez MA. Mediterranean diet for primary prevention of cardiovascular disease. *The New England Journal of Medicine*. 2013; 369:676–677.
95. Howard BV, Van Horn L, Hsia J, Manson JE, Stefanick ML, Wassertheil-Smoller S, et al. Low-fat dietary pattern and risk of cardiovascular disease: The women's health initiative randomized controlled dietary modification trial. *JAMA*. 2006; 295:655–666.

96. Chiuve SE, Rimm EB, Manson JE, Whang W, Mozaffarian D, Stampfer MJ, et al. Intake of total trans, trans-18:1, and trans-18:2 fatty acids and risk of sudden cardiac death in women. *Am Heart J*. 2009; 158:761–767.
97. Kiage JN, Merrill PD, Robinson CJ, Cao Y, Malik TA, Hundley BC, et al. Intake of trans fat and all-cause mortality in the reasons for geographical and racial differences in stroke (regards) cohort. *Am J Clin Nutr*. 2013; 97:1121–1128.
98. Bertoia ML, Triche EW, Michaud DS, Baylin A, Hogan JW, Neuhauser ML, et al. Mediterranean and dietary approaches to stop hypertension dietary patterns and risk of sudden cardiac death in postmenopausal women. *Am J Clin Nutr*. 2014; 99:344–351.
99. Koeth RA, Wang Z, Levison BS, Buffa JA, Org E, Sheehy BT, et al. Intestinal microbiota metabolism of L-carnitine, a nutrient in red meat, promotes atherosclerosis. *Nature Medicine*. 2013; 19:576–585.
100. Tang WH, Wang Z, Levison BS, Koeth RA, Britt EB, Fu X, et al. Intestinal microbial metabolism of phosphatidylcholine and cardiovascular risk. *N Engl J Med*. 2013; 368:1575–1584.
101. Kohan AA, Levy Yeyati E, De Stefano L, Dragonetti L, Pietrani M, Perez de Arenaza D, et al. Usefulness of mri in takotsubo cardiomyopathy: A review of the literature. *Cardiovascular Diagnosis and Therapy*. 2014; 4:138–146.
102. Sharkey SW, Windenburg DC, Lesser JR, Maron MS, Hauser RG, Lesser JN, et al. Natural history and expansive clinical profile of stress (takotsubo) cardiomyopathy. *Journal of the American College of Cardiology*. 2010; 55:333–341.
103. Patel SM, Lerman A, Lennon RJ, Prasad A. Impaired coronary microvascular reactivity in women with apical ballooning syndrome (takotsubo/stress cardiomyopathy). *European Heart Journal*. 2013; 2:147–152.
104. Agrawal M et al. *Cardiovascular Diagnostics and Therapeutics* 2013;3(3):146–52.

105. Vaccarino V, Shah AJ, Rooks C, Ibeanu I, Nye JA, Pimple P, et al. Sex differences in mental stress- induced myocardial ischemia in young survivors of an acute myocardial infarction. *Psychosomatic Medicine*. 2014; 76:171–180.
106. Shah AJ, Ghasemzadeh N, Zaragoza-Macias E, Patel R, Eapen DJ, Neeland IJ, et al. Sex and age differences in the association of depression with obstructive coronary artery disease and adverse cardiovascular events. *J Am Heart Assoc*. 2014; 3:e000741.
107. Wassertheil-Smoller S, Shumaker S, Ockene J, Talavera GA, Greenland P, Cochrane B, et al. Depression and cardiovascular sequelae in postmenopausal women. The Women's Health Initiative (WHI). *Archives of internal medicine*. 2004; 164:289–298.
108. Whang W, Kubzansky LD, Kawachi I, Rexrode KM, Kroenke CH, Glynn RJ, et al. Depression and risk of sudden cardiac death and coronary heart disease in women: Results from the nurses' health study. *Journal of the American College of Cardiology*. 2009; 53:950–958.
109. de Groot M, Anderson R, Freedland KE, Clouse RE, Lustman PJ. Association of depression and diabetes complications: A meta-analysis. *Psychosomatic medicine*. 2001; 63:619–630.
110. Rutledge T, Linke SE, Johnson BD, Bittner V, Krantz DS, Cornell CE, et al. Relationships between cardiovascular disease risk factors and depressive symptoms as predictors of cardiovascular disease events in women. *Journal of women's health*. 2012; 21:133–139.
111. Berkman LF, Blumenthal J, Burg M, Carney RM, Catellier D, Cowan MJ, et al. Effects of treating depression and low perceived social support on clinical events after myocardial infarction: The enhancing recovery in coronary heart disease patients (enrichd) randomized trial. *JAMA*. 2003; 289:3106–3116.
112. Glassman AH, Bigger JT Jr, Gaffney M. Psychiatric characteristics associated with long-term mortality among 361 patients having an acute coronary syndrome and major depression: Seven-year follow-up of sadhart participants. *Archives of general psychiatry*. 2009; 66:1022–1029.

113. Zuidersma M, Conradi HJ, van Melle JP, Ormel J, de Jonge P. Depression treatment after myocardial infarction and long-term risk of subsequent cardiovascular events and mortality: A randomized controlled trial. *Journal of psychosomatic research*. 2013; 74:25–30.
114. Orth-Gomer K, Schneiderman N, Wang HX, Walldin C, Blom M, Jernberg T. Stress reduction prolongs life in women with coronary disease: The Stockholm Women's Intervention Trial for Coronary Heart Disease (SWITCHD). *Circulation*. 2009; 2:25–32.
115. Roest AM, Martens EJ, Denollet J, de Jonge P. Prognostic association of anxiety post myocardial infarction with mortality and new cardiac events: A meta-analysis. *Psychosomatic Medicine*. 2010; 72:563–569.
116. Roest AM, Martens EJ, de Jonge P, Denollet J. Anxiety and risk of incident coronary heart disease: A meta-analysis. *Journal of the American College of Cardiology*. 2010; 56:38–46.
117. Moller J, Hallqvist J, Diderichsen F, Theorell T, Reuterwall C, Ahlbom A. Do episodes of anger trigger myocardial infarction? A case-crossover analysis in the Stockholm Heart Epidemiology Program (SHEEP). *Psychosomatic Medicine*. 1999; 61:842–849.
118. Mostofsky E, Penner EA, Mittleman MA. Outbursts of anger as a trigger of acute cardiovascular events: A systematic review and meta-analysis dagger. *Eur Heart J*. 2014; 35:1404–1410.
119. Orth-Gomer K, Wamala SP, Horsten M, Schenck-Gustafsson K, Schneiderman N, Mittleman MA. Marital stress worsens prognosis in women with coronary heart disease: The Stockholm Female Coronary Risk Study. *JAMA*. 2000; 284:3008–3014.
120. Lee JR, Paultre F, Mosca L. The association between educational level and risk of cardiovascular disease fatality among women with cardiovascular disease. *Womens Health Issues*. 2005; 15:80–88.
121. Albert MA, Glynn RJ, Buring J, Ridker PM. Impact of traditional and novel risk factors on the relationship between socioeconomic status and incident cardiovascular events. *Circulation*. 2006; 114:2619–2626.

122. Wamala SP, Mittleman MA, Horsten M, Schenck-Gustafsson K, Orth-Gomer K. Job stress and the occupational gradient in coronary heart disease risk in women. The Stockholm Female Coronary Risk Study. *Social Science & Medicine*. 2000; 51:481–489.
123. WHO. Ischaemic stroke and combined oral contraceptives: Results of an international, multicentre, case-control study. Who collaborative study of cardiovascular disease and steroid hormone contraception. *Lancet*. 1996; 348:498–505.
124. Lubianca JN, Faccin CS, Fuchs FD. Oral contraceptives: A risk factor for uncontrolled blood pressure among hypertensive women. *Contraception*. 2003; 67:19–24.
125. Shufelt CL, Bairey Merz CN. Contraceptive hormone use and cardiovascular disease. *Journal of the American College of Cardiology*. 2009; 53:221–231.
126. Rossouw JE, Anderson GL, Prentice RL, LaCroix AZ, Kooperberg C, Stefanick ML, et al. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: Principal results from the Women’s Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA*. 2002; 288:321–333.
127. Hulley S, Grady D, Bush T, Furberg C, Herrington D, Riggs B, et al. Randomized trial of estrogen plus progestin for secondary prevention of coronary heart disease in postmenopausal women. Heart and estrogen/progestin replacement study (hers) research group. *JAMA*. 1998; 280:605–613.
128. Manson JE, Allison MA, Rossouw JE, Carr JJ, Langer RD, Hsia J, et al. Estrogen therapy and coronary-artery calcification. *N Engl J Med*. 2007; 356:2591–2602.
129. Wolff EF, He Y, Black DM, Brinton EA, Budoff MJ, Cedars MI, et al. Self-reported menopausal symptoms, coronary artery calcification, and carotid intima-media thickness in recently menopausal women screened for the Kronos Early Estrogen Prevention Study (KEEPS). *Fertility and Sterility*. 2013; 99:1385–1391.

130. Brinton EA, NN, PNH, Santoro N, et al. Oral estrogen vs. Transdermal estrogen effects on lipids and lipoproteins in recently menopausal women: The Kronos Early Estrogen Prevention Study (KEEPS). *Menopause*. 2013; 19:1365–1404.
131. Painovich JM, Shufelt CL, Azziz R, Yang Y, Goodarzi MO, Braunstein GD, et al. A pilot randomized, single-blind, placebo-controlled trial of traditional acupuncture for vasomotor symptoms and mechanistic pathways of menopause. *Menopause*. 2012; 19:54–61.
132. Task A, Members F, Fox K, et al. Task Force on the Management of Stable Angina Pectoris of the European Society of Cardiology; ESC Committee for Practice Guidelines. Guidelines on the management of stable angina pectoris: The Task Force on the Management of Stable Angina Pectoris of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J*. 2006;27:1341–81.
133. Kwok Y, Kim C, Grady D, et al. Meta-analysis of exercise testing to detect coronary artery disease in women. *Am J Cardiol*. 1999;83:660–6.
134. Grzybowski A, Puchalski W, Zieba B, et al. How to improve noninvasive coronary artery disease diagnostics in premenopausal women? *Am Heart J*. 2016;156:964.e1–964.e5.
135. Shaw LJ, Olson MB, Kip K, et al. The value of estimated functional capacity in estimating outcome: Results from the NHBLI-sponsored Women's Ischemia Syndrome Evaluation (WISE) study. *J Am Coll Cardiol*. 2006;47:S36–43.
136. Mulvagh SL, DeMaria AN, Feinstein SB, et al. Contrast echocardiography: current and future applications. *J Am Soc Echocardiogr*. 2000;13:331–42.
137. Budoff MJ, Dowe D, Jollis JG, et al. Diagnostic performance of 64-multidetector row coronary computed tomographic angiography for evaluation of coronary artery stenosis in individuals without known coronary artery disease: results from the prospective multicenter ACCURACY (Assessment by Coronary Computed Tomographic Angiography of Individuals Undergoing Invasive Coronary Angiography) Trial. *J Am Coll Cardiol*. 2008;52:1724–32.

138. Raggi P, Gongora MC, Gopal A, et al. Coronary artery calcium to predict all-cause mortality in elderly men and women. *J Am Coll Cardiol*. 2008;52:17–23.
139. Hemingway H, McCallum A, Shipley M, et al. Incidence and prognostic implications of stable angina pectoris among women and men. *JAMA*. 2006;295:1404–11.
140. Daly C, Clemens F, Lopez Sendon JL, et al. Euro Heart Survey Investigators. Gender differences in the management and clinical outcome of stable angina. *Circulation*. 2006;113:490–8.
141. ISIS Study Group. Randomised trial of intravenous atenolol among 16 027 cases of suspected acute myocardial infarction: ISIS-1. First International Study of Infarct Survival Collaborative Group. *Lancet*. 1986;2:57–66.
142. Champney KP, Frederick PD, Bueno H, et al. NRMII Investigators. The joint contribution of sex, age and type of myocardial infarction on hospital mortality following acute myocardial infarction. *Heart* 2009;95:895–9.

CAPÍTULO 21

INSUFICIÊNCIA CARDÍACA COM FRAÇÃO DE EJEÇÃO PRESERVADA: DESAFIOS DIAGNÓSTICOS E ESTRATÉGIAS TERAPÊUTICAS EMERGENTES

Carlos Alberto Rocha Wollmann;
Eduardo Moraes Freire;
Eros Benvindo de Almeida;
Gustavo Luiz de Camargo;
Gustavo Sérgio Lacerda Santiago Filho;
Hilderlane dos Santos Borges;
Paulo César de Lima Ferreira;
Thasiely Moura Faria

RESUMO

A insuficiência cardíaca (IC) é uma síndrome clínica complexa que resulta de um comprometimento estrutural ou funcional da contração ou enchimento do coração. Seus principais sintomas são intolerância ao exercício e dispneia aos esforços. Fadiga, edema periférico, ortopneia, dispneia paroxística noturna, perda de apetite são outros possíveis sinais e sintomas. As diretrizes atuais dividem os pacientes com IC de acordo com a fração de ejeção do ventrículo esquerdo (VE). Os sinais e sintomas são iguais naqueles com fração de ejeção reduzida e preservada, mas há diferenças na fisiopatologia e no tratamento. Pacientes com IC com fração de ejeção reduzida (ICFEr) apresentam um problema proeminente de contração do VE, enquanto na IC com fração de ejeção preservada (ICFEP), a fração de ejeção do VE é normal, embora a disfunção contrátil esteja frequentemente presente e só seja detectada com técnicas de imagem avançadas. A elevação e a congestão da pressão diastólica final são tão graves quanto na ICFEr. Na ICFEP, o aumento da pressão diastólica final é causado por uma interação complexa entre disfunção diastólica, disfunção sistólica sutil, rigidez atrial e VE e redução da complacência arterial.

PALAVRAS-CHAVE: Insuficiência cardíaca; Insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada; Marcadores biológicos; Sintomas cardiovasculares; Terapêutica farmacológica

1. INTRODUÇÃO E HISTÓRICO

Condição clínica que se desenvolve quando o coração não consegue bombear o sangue de forma eficaz sem uma pressão de enchimento cardíaca

elevada, a insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada (ICFEp) se tornou, com o tempo, um problema significativo de saúde pública mundial^{1,2}. Denominada, a princípio, como insuficiência cardíaca com fração de ejeção normal, a doença passou, a partir de 2007, a ser definida como ICFEp após a publicação de uma declaração de consenso pela Heart Failure Association (HFA) da European Society of Cardiology (ESC) em 2007³.

Devido a variações nos critérios diagnósticos e nas populações de pesquisa, investigações indicam que a prevalência de ICFEp varia de 13 a 74%⁴⁻⁶, sendo essa porcentagem crescente anualmente e agora responsável por 50% de todos os casos de insuficiência cardíaca (IC)⁴. Pesquisas em pacientes revela que entre 1987 a 2001 a prevalência cresceu continuamente e, nos três períodos consecutivos de estudo de 5 anos, a prevalência média correspondeu a 38%, 47% e 54%, respectivamente⁷.

Cada vez mais ênfase tem sido dada à alta prevalência e ao mau prognóstico da ICFEp. Idade, hipertensão e existência de doença isquêmica do coração são alguns dos fatores de risco para ICFEp recentemente identificados pelas pesquisas⁸⁻¹⁰. Considera-se que a maioria dos estudos sobre a prevalência de ICFEp foi realizada em populações selecionadas, como idosos, pacientes internados ou ambulatoriais. Relativamente poucos estudos foram realizados na população em geral¹¹⁻¹⁴. Os resultados mostram que a prevalência de ICFEp aumentou com a idade, sendo maior entre as mulheres, enquanto os relatos específicos por idade e sexo indicam um aumento de 0% entre os homens e de 1% entre mulheres, com idade entre 25 a 49 anos, para cerca de 4 a 6% entre os homens e 8 a 10% entre as mulheres, para pessoas com mais 80 anos¹⁵.

As investigações relacionadas à ICFEp utilizam diferentes pontos de corte diagnósticos para estabelecer uma fração de ejeção ventricular esquerda (FEVE) normal, com recomendações da ESC favorecendo um limiar de 50%³. A prevalência de ICFEp diminuiria se um ponto de corte mais elevado (55%) fosse usado para definir a FEVE normal. Outras lacunas de informação correspondem à prevalência da ICFEp em outros países, além dos Estados Unidos e da Europa, assim como a variação do diagnóstico da doença por etnia. Estudos incluindo amostras multiétnicas são necessários, pois dados recentes sugerem que os afro-caribenhos podem ter maior probabilidade de sofrer de disfunção diastólica¹⁶.

2. MECANISMOS FISIOPATOLÓGICOS

Vários mecanismos fisiopatológicos levam a um aumento da pressão diastólica final do ventrículo esquerdo (VE) na ICFEp, causando sintomas de IC. A maioria dos pacientes apresenta diversas anormalidades fisiopatológicas em uma interação complexa, embora um mecanismo possa ser mais proeminente em um único paciente. Isso inclui componentes cardíacos, como disfunção diastólica, reserva de débito cardíaco reduzida, fibrilação atrial, doença arterial coronariana, e não cardíacos, incluindo

vasodilatação reduzida, rigidez arterial, disfunção ventilatória, miopatia esquelética, ativação do sistema nervoso autônomo e disfunção renal¹⁷.

2.1 DISFUNÇÃO DIASTÓLICA E RIGIDEZ VENTRICULAR

Todo paciente com ICFEp apresenta algum grau de disfunção diastólica, considerada um precursor da ICFEp sintomática. A diástole ou fase de enchimento do ciclo cardíaco pode ser dividida em duas partes. A princípio, o VE muda de um estado contraído para um estado totalmente relaxado, uma fase conhecida como relaxamento ativo, pois o relaxamento dos cardiomiócitos consome energia. A segunda fase da diástole é conhecida como rigidez passiva, onde nenhuma energia é consumida, mas o VE se estica passivamente sob a influência de um enchimento adicional¹⁸.

Um estudo hemodinâmico invasivo de referência verificou que pacientes com ICFEp apresentavam relaxamento ativo prejudicado e rigidez passiva aumentada¹⁹. Posteriormente, esse achado foi confirmado em um estudo comunitário, que comparou pacientes com ICFEp com controles pareados por idade e comorbidades. A correspondência com os controles é importante, pois a disfunção diastólica leve está frequentemente presente em adultos idosos sem sintomas de IC²⁰.

Na ausência de doença valvar mitral, a pressão atrial esquerda reflete a pressão diastólica final do VE. A hipertensão atrial esquerda de longa data leva à dilatação atrial esquerda, que é usada como marcador de disfunção diastólica a longo prazo. Pacientes com ICFEp são caracterizados por aumento do volume atrial esquerdo em repouso e redução do enchimento atrial esquerdo durante o esforço²¹.

2.2 RESERVA DE DÉBITO CARDÍACO REDUZIDA

Apesar de uma fração de ejeção normal, os pacientes com ICFEp frequentemente apresentam sinais sutis de disfunção sistólica. A deformação longitudinal global, um parâmetro muito sensível da contração do VE, é reduzida em repouso em pacientes acometidos²². Anormalidades sistólicas agravadas se tornam evidentes durante o esforço, com os parâmetros independentes da carga da contratilidade do VE reduzidos em 65% no pico do exercício¹⁷. Além disso, o aumento da frequência cardíaca induzido pelo exercício é menor do que nos controles. Essa última é chamada de incompetência cronotrópica e pode ser influenciada pelo uso concomitante de betabloqueadores. A reserva contrátil reduzida e a incompetência cronotrópica se combinam em uma reserva de débito cardíaco reduzida, o que contribui para a intolerância ao exercício na ICFEp²³.

2.3 RIGIDEZ ARTERIAL, RESERVA VASODILATADORA REDUZIDA E ACOPLAMENTO VENTRÍCULO-ARTERIAL

Além das anomalias cardíacas mencionadas, os vasos sanguíneos também desempenham um papel importante na fisiopatologia da ICFeP. O aumento da rigidez não é observado apenas no VE, mas também em grandes artérias, como a aorta. A medição invasiva de formas de onda arteriais mostra redução da complacência arterial e maior elastância arterial em repouso, independentemente da pressão arterial. O enrijecimento arterial se correlaciona bem com a pressão diastólica final e a reserva de débito cardíaco. Ao esforço, são observados aumento dos reflexos das ondas de pressão e exagero da complacência e da elastância anormais²⁴.

Uma função importante dos vasos sanguíneos normais é a vasodilatação durante o esforço, para atender às demandas aumentadas de oxigênio dos músculos esqueléticos. Essa vasodilatação reativa é regulada pelo estresse de cisalhamento nas células endoteliais e é prejudicada em quase metade dos pacientes com ICFeP¹⁷. Pacientes com vasodilatação prejudicada apresentam pior prognóstico em comparação a pacientes com resposta vasodilatadora normal²⁵.

No coração normal, as reservas cardíaca e vascular mantêm um acoplamento ventricular-arterial eficiente durante o exercício. Na ICFeP, porém, o comprometimento da reserva contrátil e vascular gera um acoplamento ventrículo-arterial anormal. A relação elastância arterial-elastância sistólica final é menos reduzida e o débito cardíaco aumenta menos em pacientes acometidos, sendo o efeito mais óbvio dessa incompatibilidade o menor aumento da pressão arterial durante o esforço¹⁷.

3. ALTERAÇÕES CELULARES

A complexa interação de alterações estruturais e funcionais pode ser explicada por mudanças patológicas em diferentes células cardíacas e não cardíacas, incluindo cardiomiócitos, fibroblastos e células endoteliais. A conversa cruzada entre diferentes tipos de células também é completamente alterada na ICFeP²⁶.

3.1 CÉLULAS ENDOTELIAIS

3.1.1 Função endotelial normal

O endotélio é a camada mais interna dos vasos sanguíneos, presente desde o menor capilar até a aorta. Mais do que apenas uma camada protetora entre o sangue e os tecidos extravasculares, as células endoteliais são dinâmicas e altamente interativas, regulando a função vascular e a homeostase. O endotélio saudável previne a agregação plaquetária e a adesão leucocitária, inibe a proliferação do músculo liso e regula o tônus

vascular por meio da liberação de substâncias vasoativas. Esses processos são amplamente mediados pelo óxido nítrico (NO), a principal molécula efetora endotelial²⁶.

O NO tem a propriedade única de ser uma molécula sinalizadora gasosa, sendo capaz de se difundir rapidamente nas células vizinhas. Essa propriedade é explorada no mecanismo de vasorrelaxamento dependente do endotélio. Nesse caso, o aumento do fluxo sanguíneo e o estresse de cisalhamento que o acompanha induzem o aumento da produção e liberação de NO das células endoteliais, que se difunde nas células do músculo liso vascular e ativa a guanilil ciclase solúvel (sGC) e seu segundo mensageiro – o monofosfato cíclico de guanosina (GMPc) –, produzindo relaxamento da musculatura lisa vascular e alargamento dos vasos sanguíneos²⁶.

3.1.2 Disfunção endotelial

No contexto de fatores de risco cardiovascular – incluindo envelhecimento, hipertensão, diabetes, obesidade, dislipidemia e tabagismo –, a homeostase endotelial é perturbada. Esses fatores de risco aumentam o estresse oxidativo no nível do endotélio. As espécies reativas de oxigênio (ROS) reagem diretamente com o NO, formando peroxinitrito (ONOO-) e reduzindo sua biodisponibilidade. As ROS também desacoplam a NO sintase endotelial, que começa a produzir superóxido altamente reativo em vez de NO, aumentando ainda mais o estresse oxidativo. Esse círculo vicioso leva a um estado vasoconstritor, pró-inflamatório e pró-trombótico, conhecido como denominado disfunção endotelial^{27,28}. A disfunção endotelial é considerada o primeiro passo no processo aterosclerótico e precursora da doença cardiovascular evidente. Clinicamente, a vasodilatação dependente do endotélio medida por ultrassom (dilatação mediada por fluxo) ou tonometria arterial periférica prediz eventos cardiovasculares²⁹.

3.1.3 Reparo endotelial

A renovação normal das células endoteliais é lenta, durando pelo menos 47 dias. Esta renovação não depende apenas da proliferação de células endoteliais existentes. Em 1997, Asahara et al³⁰ descobriram que um subgrupo de células CD34+ forma estruturas semelhantes a tubos e expressa marcadores endoteliais *in vitro*. Estas células progenitoras endoteliais (CPE) são derivadas da medula óssea e circulam em baixo número na corrente sanguínea em circunstâncias normais. Elas podem ser recrutadas para o endotélio isquêmico ou danificado, onde participam do reparo endotelial³¹. A partir da secreção de fatores de crescimento e outras sinalizações parácrinas, as CPE promovem a proliferação de células endoteliais residentes e a neovascularização. Alguns autores sugerem que as CPE são capazes de se diferenciar em células endoteliais e se integrar à camada de células endoteliais³².

In vitro, as CPE requerem a presença de linfócitos T CD3 + CD31 + para um crescimento ideal. Essas células angiogênicas circulantes também são derivadas da medula óssea e secretam grandes quantidades de fatores pró-angiogênicos, como fator de crescimento endotelial vascular e IL-8. Considera-se que elas participam do reparo endotelial apor meio do controle parácrino de CPE via CD184³³. O número de CPE e células angiogênicas circulantes é reduzido em pacientes com ICfEp, indicando um reparo endotelial deficiente, o que torna a restauração da capacidade regenerativa endotelial uma meta futura nas pesquisas sobre ICfEp³⁴.

3.2 CARDIOMIÓCITOS

Brutsaert et al³⁵ descobriram que, além das células musculares lisas vasculares, os cardiomiócitos também são influenciados pela via NO-sGC-GMPc. O GMPc ativa a proteína quinase G (PKG) no cardiomiócito, que atua como um freio nas vias de sinalização em relação à rigidez e hipertrofia dos cardiomiócitos. Cardiomiócitos maiores e mais rígidos contribuem para o relaxamento ativo prejudicado e a rigidez passiva. Por meio dessa via, o NO derivado do endotélio regula diretamente a função diastólica cardíaca²⁶.

Na ICfEp, a hipótese é que comorbidades como envelhecimento, hipertensão, diabetes e obesidade induzem um estado pró-inflamatório sistêmico³⁶. As citocinas inflamatórias circulantes aumentam o estresse oxidativo no nível do endotélio com a ativação de enzimas oxidativas, reduzindo a biodisponibilidade do NO. Na microcirculação coronária, isso significa que a via de sinalização NO-GMPc -PKG em cardiomiócitos adjacentes é interrompida³⁷. O aumento da rigidez dos cardiomiócitos e a hipertrofia dos cardiomiócitos tem continuidade, prejudicando a função diastólica, iniciando a reação em cadeia de má adaptação patológica e ocasionando a ICfEp²⁶.

O principal determinante molecular da rigidez dos cardiomiócitos é a proteína sarcomérica gigante titina. PKG é o regulador mais potente da rigidez da titina, influenciando sua fosforilação, troca de isoformas e modificações oxidativas³⁸. Modelos animais de ICfEp e biópsias cardíacas de pacientes com ICfEp exibem um aumento de rigidez dos cardiomiócitos, que é revertida pela administração de PKG e relacionada à inflamação endotelial microvascular^{39,40}. Em pacientes com ICfEp os cardiomiócitos apresentam maior rigidez passiva do que os cardiomiócitos com ICfEr⁴¹. A rigidez dos cardiomiócitos também é influenciada pelo conteúdo diastólico de cálcio e pelas proteínas reguladoras associadas⁴².

A hipertrofia de cardiomiócitos é um achado quase universal na ICfEp em modelos animal e humanos^{41,43}. Além dos mecanismos mediados pelo NO mencionados, a hipertrofia dos cardiomiócitos é induzida por outras vias moleculares, a exemplo do aumento do estiramento dos cardiomiócitos estimulado por mecanismos de mecanotransdução intrínsecos⁴⁴. Porém, a contribuição relativa da hipertrofia induzida por mecanotransdução

provavelmente é menor na ICfEp do que na insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida (ICfEr), sendo os diâmetros dos cardiomiócitos maiores na ICfEp, enquanto o estresse da parede é geralmente menor, devido ao remodelamento mais concêntrico⁴¹.

Tanto a angiotensina II quanto a aldosterona também causam hipertrofia de cardiomiócitos, independentemente do aumento do estresse de parede associado à hipertensão, por meio da regulação positiva da enzima fosfato de dinucleotídeo de adenina e nicotinamida (NADP). Assim, a ativação do sistema renina-angiotensina-aldosterona, frequentemente observada em pacientes com ICfEp, participa do remodelamento cardíaco desadaptativo⁴².

3.3 FIBROBLASTOS

A rigidez passiva do VE na ICfEp não é causada apenas pela rigidez dos cardiomiócitos, mas também por alterações na composição e estrutura da matriz extracelular, especialmente no colágeno fibrilar. Biópsias cardíacas de pacientes com ICfEp indicam aumento da fibrose extracelular^{45,46}. Muitas vezes, a fibrose extracelular é considerada fisiologicamente mais importante do que a rigidez dos cardiomiócitos na ICfEp, uma vez que a pressão diastólica final do VE está correlacionada apenas com a rigidez baseada no colágeno, e não com a rigidez na titina⁴⁵. Alterações microvasculares – densidade capilar reduzida – são associadas ao grau de fibrose extracelular, sugerindo outra ligação com a disfunção endotelial microvascular⁴⁶.

Os fibroblastos cardíacos desempenham um papel importante no desenvolvimento da fibrose extracelular. Eles residem na matriz extracelular em estado quiescente, mas são capazes de se converter em miofibroblastos secretores de colágeno após ativação por citocinas inflamatórias⁴⁷. O fator transformador de crescimento β (TGF- β) é considerado o estímulo mais potente para a diferenciação de miofibroblastos. Novamente, a disfunção endotelial é considerada um fator contribuinte. As citocinas inflamatórias circulantes induzem a expressão de moléculas de adesão endotelial, como a molécula de adesão de células vasculares e a E-selectina⁴⁸.

Sua expressão promove adesão e infiltração de monócitos e polariza macrófagos infiltrados no tecido cardíaco. A secreção de mediadores inflamatórios, incluindo o TGF- β , induz a diferenciação de miofibroblastos e subsequente secreção de colágeno. A angiotensina II e a aldosterona induzem fibrose extracelular por meio da estimulação direta da secreção de colágeno pelos miofibroblastos, ativação da NADP e supressão de metaloproteinases de matriz⁴⁹.

3.4 ALGUMAS EVIDÊNCIAS EXPERIMENTAIS E CLÍNICAS

Considera-se que o estado pró-inflamatório na ICfEp seja sistêmico. Nesse caso, a ativação endotelial inflamatória possivelmente não está confinada à circulação coronária, mas sim presente em toda a vasculatura.

Uma redução sistêmica na biodisponibilidade de NO poderia explicar vários achados fisiopatológicos na ICFEp, incluindo redução da vasodilatação periférica induzida pelo exercício, redução da vasorreatividade e remodelamento vascular nas artérias pulmonares, redução da densidade capilar no coração e no músculo esquelético e redução do fluxo sanguíneo renal^{28,50}.

Estudos comprovam que a inflamação endotelial e a disfunção endotelial estão presentes em modelos animais com ICFEp^{28,51,52}. Em ratos idosos que desenvolveram ICFEp, o grau de disfunção endotelial foi comparável ao de ratos com envelhecimento normal. A inflamação endotelial, no entanto, estava presente em camundongos idosos, sendo, porém, mais significativa em camundongos idosos com ICFEp. Isso provavelmente uma maior importância relativa da inflamação endotelial em comparação com a disfunção endotelial, quando se considera a fisiopatologia da ICFEp.

Em pacientes com ICFEp, as evidências são conflitantes no que diz respeito à presença de disfunção endotelial clínica. A função vascular em vasos de grande e médio calibre, portanto, parece relativamente preservada em pacientes com ICFEp. Porém, quase todos os estudos que comparam a função endotelial microvascular entre pacientes com ICFEp e voluntários saudáveis pareados indicam uma disfunção endotelial microvascular na ICFEp^{17,25,34,53}.

4. FATORES DE RISCO E COMORBIDADES

As comorbidades não cardíacas associadas à ICFEp estão na raiz da ativação endotelial inflamatória⁵². Além do sexo feminino e do aumento da idade, a ICFEp está associada à obesidade, diabetes mellitus, hipertensão arterial, anemia, doença pulmonar obstrutiva crônica e doença renal crônica⁵⁴. Todas essas comorbidades podem induzir um estado inflamatório sistêmico. Em estudos transversais, citocinas inflamatórias potentes, como IL-6 e fator de necrose tumoral alfa (TNF- α), estão elevadas em pacientes acometidos e indicam novo início de ICFEp em uma população comunitária^{55,56}.

4.1 ENVELHECIMENTO

A prevalência de ICFEp aumenta com a idade em ambos os sexos. Além disso, considera-se que o envelhecimento influencia diretamente alguns dos mecanismos fisiopatológicos por trás dessa condição⁵⁷. A rigidez do VE aumenta progressivamente com a idade, sendo mais proeminente nas mulheres, o que resulta em maior prevalência de disfunção diastólica do VE com o envelhecimento⁵⁸. Os mecanismos moleculares subjacentes incluem aumento da sinalização do TGF- β e redução da expressão de elastases, causadores de fibrose intersticial, estresse oxidativo mitocondrial,

instabilidade genômica e alterações epigenéticas, que levam à alteração do manuseio do cálcio⁵⁹.

O envelhecimento também está associado a aumento na rigidez arterial e redução na vasodilatação dependente do endotélio⁶⁰. O reparo endotelial celular também diminui com o envelhecimento. Números reduzidos, migração e proliferação de CEP são observados em indivíduos mais velhos. Esse declínio parece estar relacionado ao estresse oxidativo, uma vez que o número de CPE se correlaciona inversamente com os níveis circulantes de ROS⁶¹. Além disso, o número de ATs circulantes está inversamente relacionado à idade. As CPE e células angiogênicas circulantes geralmente aumentam com a prática de exercícios. Porém, em idosos saudáveis, esse aumento induzido pelo exercício é atenuado⁶².

Foi demonstrado em modelo de camundongos idosos que, enquanto o envelhecimento leva à disfunção diastólica sem IC, a adição de uma dieta rica em gordura e sal leva a aumentos na inflamação vascular e sinais de ICFEp, como intolerância ao exercício e edema pulmonar⁴³. Camundongos com ICFEp mostraram um aumento na senescência celular nas células endoteliais, sendo a senescência celular um estado de paragem do crescimento ligado ao processo de envelhecimento⁶³. Considera-se que a senescência prematura acelera o desenvolvimento de doenças cardiovasculares por meio da secreção contínua de mediadores inflamatórios, que são segregados pelas células senescentes para sinalizar sua remoção ao sistema imunológico, mas induzem inflamação no tecido circundante e podem acelerar a senescência nas células vizinhas, iniciando um círculo vicioso de senescência e inflamação⁶⁴.

4.2 SEXO FEMININO

Tanto estudos epidemiológicos quanto ensaios randomizados mostraram que a maioria dos pacientes com ICFEp são mulheres (50 a 84%) Essa constatação pode ser parcialmente atribuída à distribuição etária da população em risco de ICFEp, uma vez que as mulheres têm uma maior expectativa de vida⁵⁷. Na realidade, ao ajustar a incidência de ICFEp para diferenças específicas de sexo em idade, obesidade, pressão arterial, tratamento medicamentoso e doença arterial coronariana, os homens não apresentam um risco significativamente menor de do que as mulheres⁶⁵.

A maior porcentagem de mulheres nas populações com ICFEp pode, portanto, ser explicada por diferenças nos fatores demográficos, anatômicos e de risco. Porém, análises específicas por sexo de grandes ensaios randomizados mostram uma resposta diferencial ao tratamento. Por exemplo, as mulheres da América do Norte e do Sul inscritas no ensaio Aldosterone Antagonist Therapy for Adults with Heart Failure and Preserved Systolic Function (TOPCAT) tiveram um prognóstico melhor quando tratadas com espironolactona (antagonista da aldosterona), enquanto os homens não apresentaram o mesmo resultado⁶⁶.

Diante de respostas sejam divergentes, é possível verificar que os mecanismos moleculares subjacentes causadores da ICFEp são diferentes de acordo com o gênero. A disfunção endotelial e a rigidez arterial são menos proeminentes nas mulheres, que, por outro lado, são mais propensas à hipertrofia cardíaca e fibrose^{67,68}. Além disso, o perfil de comorbidades difere entre homens e mulheres com ICFEp. Análises de dados sobre fatores de risco de ICFEp mostraram que diferentes fenótipos podem ser identificados, com alguns exibindo uma dominância específica do sexo e uma diferença na resposta ao tratamento e no prognóstico^{50,69,70}.

4.3 SÍNDROME METABÓLICA

Obesidade, hipertensão arterial e diabetes mellitus são comuns em pacientes com ICFEp e frequentemente coexistem. A hipertensão arterial aumenta a pós-carga no VE, elevando ainda mais a sinalização pró-hipertrofica nos cardiomiócitos e prejudicando diretamente o acoplamento ventrículo-vascular. A hipertensão arterial de longa data também induz remodelação vascular, levando à rigidez arterial²³.

A obesidade é um potente indutor de sinalização inflamatória. O tecido adiposo visceral é infiltrado por macrófagos, que secretam continuamente citocinas inflamatórias. Pacientes obesos com ICFEp também apresentam volume plasmático aumentado, correlacionando-se com a pressão diastólica final do VE⁷¹. Medidas de composição corporal e especificamente de adiposidade também se relacionam com a capacidade de exercício na ICFEp. Isso pode estar relacionado à infiltração adiposa nos músculos esqueléticos, que prevê independentemente o consumo máximo de oxigênio (VO₂ máx.)⁷².

O diabetes mellitus pode contribuir para o desenvolvimento da ICFEp por diversas vias. Primeiramente, por estar associado a um estado inflamatório sistêmico e ao aumento do estresse oxidativo, causadores de disfunção microvascular e hipertrofia do VE. Além disso, o diabetes acelera a aterosclerose, estimulando a isquemia miocárdica. Por último, a função renal fica progressivamente prejudicada e contribui para a sobrecarga de volume⁷³. Decorrentes de um estado inflamatório sistêmico e aumento do estresse oxidativo, pacientes com hipertensão, obesidade ou diabetes também apresentam função endotelial prejudicada e níveis reduzidos de CPE e células angiogênicas circulantes⁷⁴.

4.4 ANEMIA E DEFICIÊNCIA DE FERRO

A deficiência de ferro é a causa mais frequente de anemia em pacientes com IC, e tanto a anemia quanto a deficiência de ferro sem anemia predizem mortalidade. Além do seu conhecido papel na eritropoiese, o ferro é também um fator chave no metabolismo mitocondrial, essencial para células com elevado consumo de energia, como os miócitos cardíacos e

esqueléticos. Na IC, a deficiência de ferro surge de defeitos nutricionais, aumento da destruição de glóbulos vermelhos, congestão hepática, disfunção inflamatória da medula óssea e doença renal crônica. A deficiência de ferro afeta gravemente o estado funcional e a capacidade de exercício⁷⁵.

Independentemente da presença de anemia, a correção intravenosa da deficiência de ferro melhora o desempenho nos exercícios, os sintomas e a qualidade de vida, além de reduzir as hospitalizações em pacientes com IC⁷⁶. Considera-se que a deficiência de ferro contribua para o desenvolvimento de ICFeP por meio do aumento do estresse oxidativo e da redução da função mitocondrial, mas as evidências são escassas^{36,77}.

5. DIAGNÓSTICO

A IC é uma síndrome clínica com sintomas e/ou sinais causados por anormalidades cardíacas estruturais e/ou funcionais e confirmada por níveis elevados de peptídeo natriurético e/ou evidência objetiva de congestão pulmonar ou sistêmica. Por isso, esses aspectos devem ser levados em consideração na tentativa de confirmar o diagnóstico de ICFeP⁷⁸.

5.1 SUSPEITA CLÍNICA

O diagnóstico de IC requer a presença de sintomas com ou sem sinais de IC. Os sintomas típicos incluem falta de ar, ortopneia, dispneia paroxística noturna, tolerância reduzida ao exercício, fadiga e inchaço do tornozelo, enquanto os sinais típicos incluem edema periférico, estertores pulmonares, pressão venosa jugular elevada ou terceira bulha cardíaca. Porém, como os sintomas e sinais por si só não são suficientemente precisos para confirmar o diagnóstico, são necessárias ferramentas adicionais para identificar corretamente a ICFeP⁷⁹.

A dispneia é o sintoma cardinal da ICFeP. Mas, os pacientes com ICFeP são geralmente idosos e podem apresentar muitas comorbidades, algumas das quais podem mimetizar IC, como doença arterial coronariana, doença pulmonar, obesidade, diabetes, fibrilação atrial e anemia. Por isso, essas comorbidades devem ser descartadas ou, pelo menos, sua contribuição para a sintomatologia deve ser determinada. Deve-se ressaltar a importância de investigar se a dispneia tem origem respiratória ou cardíaca^{80,81}.

Outro ponto importante é que nenhum sintoma ou sinal por si só pode nos ajudar a determinar se um paciente tem ICFeP ou ICFeR. Por exemplo, o programa Candesartan in Heart failure-Assessment of Reduction in Mortality and morbidity (CHARM) incluiu três ensaios clínicos, dois dos quais avaliaram pacientes com ICFeR e um com pacientes com ICFeP. Embora alguns sintomas ou sinais possam ser mais comuns em um tipo de IC do que em outro, eles são frequentes tanto na ICFeP quanto na ICFeR⁸².

5.2 ELETROCARDIOGRAMA, RADIOGRAFIA DE TÓRAX E ULTRASSONOGRRAFIA PULMONAR

A avaliação de pacientes com suspeita de IC deve incluir eletrocardiograma, pois resultados normais são incomuns nessa condição. Além disso, pode ser útil considerar a etiologia da IC – hipertensão arterial (hipertrofia ventricular esquerda, sobrecarga sistólica); doença cardíaca isquêmica (alterações de ST-T, ondas Q). Anormalidades no eletrocardiograma, como fibrilação/flutter atrial, distúrbios de condução, hipertrofia ventricular esquerda, ondas Q patológicas, alterações do segmento ST-T e bloqueio de ramo esquerdo, são comuns em pacientes com IC⁷⁹.

A radiografia de tórax pode fornecer evidências de suporte de IC, como congestão pulmonar ou cardiomegalia, embora também possa ser usada para investigar outras causas potenciais de dispneia, particularmente doenças pulmonares⁷⁹. O uso da ultrassonografia pulmonar também pode auxiliar no diagnóstico de IC e ter valor prognóstico, pois o número de linhas B está associado a resultados adversos⁸³.

5.3 PEPTÍDEOS NATRIURÉTICOS

As diretrizes da ESC recomendam a determinação dos níveis de peptídeo natriurético para descartar o diagnóstico em pacientes com sintomas sugestivos de IC⁷⁹. Porém, os níveis de peptídeo natriurético estão aumentados não apenas na IC, mas também em outras condições clínicas, como quadro agudo, correspondente a síndrome coronariana aguda, arritmias atriais ou ventriculares, embolia pulmonar, doença renal aguda, sepse; e quadro crônico, incluindo aumento da idade, doença renal crônica, hipertrofia ventricular esquerda, doença pulmonar obstrutiva crônica, fibrilação atrial^{79,84}.

Por outro lado, os níveis de peptídeo natriurético podem ser desproporcionalmente baixos em pacientes obesos. Na realidade, baixos níveis de NT-proBNP em pacientes com sobrepeso e obesidade não descartam o diagnóstico de IC⁸⁵. Neste caso, as diretrizes da ESC recomendam um limite superior de normalidade no contexto não agudo de 35 pg/mL para o BNP e 125 pg/mL para o NT-proBNP, uma vez que esses valores têm um valor preditivo negativo muito elevado (de 0,94 a 0,98), enquanto valores abaixo desses níveis tornam muito improvável o diagnóstico de IC⁷⁹. Porém, é importante notar que, para a mesma classe funcional da NYHA, os níveis de peptídeo natriurético são mais elevados em pacientes com IC^{FE} reduzida do que em pacientes com IC^{FE} e que em pacientes com IC^{FE} em classe funcional I ou II da NYHA, os níveis de peptídeo natriurético não aumentaram acentuadamente⁸⁶.

Em pacientes com baixos níveis de peptídeo natriurético, em que há suspeita de IC^{FE}, o risco de resultados adversos é muito menor⁸⁷. Nesse

caso, o escore HFA-PEFF propõe níveis mais elevados de peptídeos natriuréticos para o diagnóstico de ICfEp³. Por outro lado, como o BNP parece um marcador pior que o NT-proBNP para o diagnóstico de ICfEp, esse último é considerado melhor neste cenário clínico⁸⁸. Outros biomarcadores testados na ICfEp incluem troponinas de alta sensibilidade e novos biomarcadores, especialmente supressão solúvel de tumorigênese-2, galectina-3 (Gal-3), fator de diferenciação de crescimento 15 (GDF-15) e antígeno de carboidrato 125 (CA125), que demonstraram prever resultados adversos, independentemente dos níveis de peptídeo natriurético, e FE⁸⁹⁻⁹¹. Biomarcadores como a glicoproteína solúvel 130 e a proteína de choque térmico 27 (hsp27) também foram propostos como biomarcadores de ICfEp crônica⁹².

5.4 ECOCARDIOGRAFIA

A ecocardiografia é a principal ferramenta diagnóstica na ICfEp, pois fornece informações relevantes sobre aspectos funcionais e morfológicos do coração. Assim, o ecocardiograma permite determinar a fração de ejeção do ventrículo esquerdo e direito, o tamanho das câmaras e a função valvar, assim como a presença de alterações da contratilidade segmentar regional, hipertrofia ventricular esquerda excêntrica e concêntrica, hipertensão pulmonar e marcadores de função diastólica⁷⁹.

O fluxo de trabalho ecocardiográfico deve ser padronizado. O primeiro passo na identificação da ICfEp é a determinação da FEVE, que deve ser medida, em vez de estimada, a partir de imagens biplanas ou tridimensionais. Os diâmetros e volumes do ventrículo esquerdo precisam ser registrados, com foco na avaliação da presença de remodelamento concêntrico ou hipertrofia ventricular esquerda e ventrículo esquerdo não dilatado e aumento do átrio esquerdo^{3,93}. Embora a presença de remodelação ou hipertrofia concêntrica do ventrículo esquerdo torne mais provável o diagnóstico de ICfEp, sua ausência não exclui necessariamente o diagnóstico. Por outro lado, após excluir a doença cardíaca valvular, o aumento do átrio esquerdo reflete a pressão de enchimento ventricular esquerda cronicamente elevada (com ou sem fibrilação atrial)^{3,79}.

A próxima etapa deve envolver a estimativa da pressão de enchimento do ventrículo esquerdo ou da pressão de oclusão capilar pulmonar, por meio de ecocardiografia transtorácica. Esses parâmetros incluem velocidade de influxo mitral diastólico precoce (E) e tardio (relação E/A mitral), velocidade diastólica precoce do anel mitral septal e lateral (e'), relação entre influxo mitral diastólico precoce e velocidade anular (relação E/e'), índice de volume atrial esquerdo máximo e velocidade de pico da regurgitação tricúspide, que possibilita a medição da pressão sistólica da artéria pulmonar^{94,95}.

A relação E/e' é considerada o primeiro passo na avaliação da função diastólica. Um índice E/e' médio ≥ 15 em repouso identifica pacientes com

pressão capilar pulmonar média elevada, tornando mais provável o diagnóstico de ICFEp. Porém, um valor de 9 a 14 é menos sensível e deve ser considerado um critério menor. Como E/e' está sujeito a limitações, esse parâmetro não deve ser considerado isoladamente, mas sim incluído em uma abordagem ecocardiográfica abrangente para o diagnóstico de ICFEp^{96,97}. Um estudo mostrou que uma abordagem baseada em múltiplas variáveis, incluindo diferentes parâmetros avaliados por ecocardiografia, aumenta a precisão do diagnóstico de ICFEp⁹⁸.

Considera-se que, em alguns casos, o acesso ao exame ecocardiográfico rápido é difícil. Uma melhor coordenação entre os níveis de saúde é obrigatória para melhorar a abordagem diagnóstica dos pacientes com suspeita de ICFEp^{3,94}. O desenvolvimento da ecocardiografia de ICFEp assistida por inteligência artificial demonstrou ser um método de pré-triagem preciso, capaz de gerar automaticamente métricas quantitativas que podem ser muito valiosas⁹⁹.

Técnicas de imagem adicionais, como a ressonância magnética cardíaca (RMC), podem ser úteis em casos de diagnóstico duvidoso de ICFEp ou quando há suspeita de uma etiologia específica. Na realidade, a RMC fornece medidas relevantes da estrutura e função cardíaca, permite a caracterização dos tecidos e pode facilitar o diagnóstico precoce da ICFEp. O principal problema é sua disponibilidade na prática clínica diária^{100,101}.

5.5 PONTUAÇÕES

Dois sistemas de pontuação foram propostos para simplificar a abordagem diagnóstica de pacientes com ICFEp: H2FPEF e HFA-PEFF. Embora a pontuação H2FPEF se baseie principalmente em comorbidades, o sistema HFA-PEFF se apoia em parâmetros estruturais e funcionais ecocardiográficos e nos níveis de peptídeo natriurético³. Diferentes estudos analisaram a validade desses escores para o diagnóstico de ICFEp. Embora a maioria tenha demonstrado que são ferramentas diagnósticas confiáveis, com alta acurácia diagnóstica, e estão associadas à disfunção diastólica, menor débito cardíaco e intolerância ao exercício, elas são pouco utilizadas na prática clínica e seus resultados podem ser discordantes em pacientes afetados por dispneia inexplicável, com diferenças relevantes de sensibilidade e especificidade de acordo com o cenário clínico¹⁰²⁻¹⁰⁴.

5.6 FERRAMENTAS DE DIAGNÓSTICO ADICIONAIS

Embora o diagnóstico de ICFEp possa ser realizado após histórico clínico, exame físico, medição de parâmetros biológicos e ecocardiografia, testes confirmatórios adicionais podem ser necessários quando o diagnóstico não é claro. Nesse caso, é necessária uma investigação mais aprofundada⁷⁹.

5.6.1 Teste de estresse diastólico

Os testes de estresse diastólico, principalmente a ecocardiografia ergométrica, podem desmascarar a disfunção diastólica e sistólica do ventrículo esquerdo e devem ser o próximo passo na tentativa de confirmar o diagnóstico de ICFEp. Esse é um teste de esforço principalmente submáximo, enquanto o teste de esforço máximo geralmente é usado para excluir isquemia^{3,79}.

Os parâmetros mais comumente analisados para descartar ICFEp são a relação E/e' mitral e a velocidade de pico da regurgitação tricúspide, que estão associados à pressão média de oclusão capilar pulmonar e à pressão sistólica da artéria pulmonar, respectivamente. Esses parâmetros devem ser medidos durante exercícios padronizados. Além disso, o volume sistólico e sua alteração durante o exercício também devem ser determinados. Uma relação E/e' média no pico de estresse ≥ 15 e uma velocidade de regurgitação tricúspide $> 3,4$ m/s aumentam a probabilidade de um diagnóstico de ICFEp. Uma relação média E/e' no pico de tensão ≥ 15 acrescenta dois pontos à pontuação HFA-PEFF e três pontos quando as duas condições estão presentes. Além disso, a ausência de aumento do débito cardíaco durante o exercício também favorece a ICFEp como etiologia da dispneia^{3,79}.

5.6.2 Cateterismo cardíaco direito

Se a ecocardiografia de exercício não puder ser realizada ou os dados forem inconclusivos, recomenda-se um teste hemodinâmico invasivo. Se o paciente tiver uma pressão capilar pulmonar medida invasivamente de ≥ 15 mmHg ou pressão diastólica final do ventrículo esquerdo ≥ 16 mmHg em repouso, então um diagnóstico de ICFEp pode ser considerado. Caso contrário, uma medida hemodinâmica invasiva da pressão capilar pulmonar deve ser realizada durante o exercício^{3,79}.

No caso de pressão de oclusão capilar pulmonar ≥ 25 mmHg, o paciente apresenta ICFEp. Caso contrário, pode ser descartada. É importante considerar que esse procedimento diagnóstico está sujeito a riscos e pode nem sempre estar disponível. Além disso, a hemodinâmica do exercício invasivo é limitada para o diagnóstico de ICFEp, por exemplo, está sujeita a oscilações de pressão respiratória que podem impactar nos resultados em até 30% dos pacientes¹⁰⁵. Por isso, deve ser limitado a casos específicos, principalmente quando a terapia depende dos resultados^{3,79}.

6. MÉTODOS DE TRATAMENTO

Com base nas diretrizes recomendadas pela American Heart Association (AHA), pelo American College of Cardiology (ACC) e pela ESC, o tratamento da ICFEp normalmente inclui abordagens complexas e

individuais¹⁰⁶⁻¹⁰⁸. Os pacientes devem ser encorajados a levar um estilo de vida saudável com exercício regular, uma dieta equilibrada e evitar o consumo excessivo de tabaco e álcool¹⁰⁷⁻¹⁰⁹. Também precisam ser submetidos a tratamento com diuréticos, como alça ou tiazida, que são úteis no controle da retenção de líquidos e reduzem os sintomas^{110,111}.

A pressão arterial deve ser controlada regularmente pelos pacientes, que devem seguir farmacoterapia individualizada baseada em inibidores da enzima conversora de angiotensina (ECA), ARA ou betabloqueadores. Dado que a ICFEp coexiste frequentemente com outras condições médicas, como a diabetes e a doença renal crônica, a gestão dessas comorbidades ajuda a melhorar a qualidade de vida e os sintomas. Para controle do ritmo e frequência cardíaca, devem ser implementados antiarrítmicos. Quando a fibrilação atrial coexiste com ICFEp, pode ser necessária terapêutica anticoagulante^{109,111}.

6.1 INTERVENÇÕES FARMACOLÓGICAS E SUAS LIMITAÇÕES

Não existe nenhuma terapia específica comprovada que melhore dramaticamente os resultados na ICFEp em comparação com a ICFEr. O manejo geralmente envolve o tratamento de comorbidades, como hipertensão, diabetes e obesidade, além da abordagem de mudanças no estilo de vida, como dieta e exercícios. Embora não exista uma abordagem farmacológica rigorosa na ICFEp, o tratamento pode incluir certos medicamentos^{111,112}.

Os diuréticos podem ajudar a reduzir a retenção de líquidos e a congestão, o que alivia sintomas como falta de ar e edema. Tanto diuréticos de alça quanto tiazídicos podem ser usados. Os betabloqueadores diminuem a frequência cardíaca e a sobrecarga sanguínea no coração, o que pode melhorar os sintomas e possivelmente retardar a progressão da ICFEp. O carvedilol e o metoprolol, por sua vez, estão entre os medicamentos mais comumente prescritos para esses pacientes¹¹³⁻¹¹⁶.

Os inibidores da ECA ou BRA dilatam os vasos sanguíneos, reduzindo a sobrecarga de sangue no coração e a pressão arterial. A ARM reduz a retenção de líquidos e melhora os sintomas nos pacientes, como por exemplo, espironolactona, eplerenona. Bloqueadores dos canais de cálcio podem ser usados para controlar a hipertensão, sendo a amlodipina um medicamento comumente administrado em pacientes acometidos. Agentes inotrópicos podem ser usados para aumentar a contratilidade do coração, a exemplo da digoxina. Porém, a sua utilização na ICFEp é limitada, devido aos potenciais efeitos secundários^{114,117}.

6.2 MUDANÇAS NO ESTILO DE VIDA

As mudanças no estilo de vida desempenham um papel relevante no manejo da ICFEp, promovendo melhora dos sintomas e da qualidade de vida,

redução das hospitalizações e da progressão da doença. Os pacientes com ICFeP devem adotar uma dieta saudável para o coração, como, por exemplo, a dieta DASH, que é baseada em frutas, vegetais, grãos integrais, proteínas magras e laticínios com baixo teor de gordura. Limitar o consumo de sódio e gorduras saturadas é altamente recomendado. A redução da ingestão de sal ajuda a controlar a retenção de líquidos, que é comum na ICFeP¹¹¹⁻¹¹².

A atividade física regular também é essencial. Os pacientes devem praticar exercícios aeróbicos, como caminhar, nadar ou andar de bicicleta. Os regimes de exercício devem ser adaptados às capacidades individuais e monitorizados por um profissional de saúde. Tanto as mudanças na dieta como o exercício são úteis para alcançar e manter um peso saudável, uma vez que o excesso de peso corporal pode sobrecarregar o coração e piorar os sintomas. Além disso, os pacientes devem monitorar a ingestão de líquidos, uma vez que a retenção excessiva pode piorar os sintomas de ICFeP. Uma recomendação rigorosa sobre restrição de líquidos deve ser seguida, especialmente se o paciente apresentar sintomas de sobrecarga líquida¹¹¹⁻¹¹².

A cessação do tabagismo é importante para a saúde cardiovascular geral, sendo altamente recomendada para pacientes com ICFeP. O consumo de álcool deve ser limitado, uma vez que a sua ingestão pode ser prejudicial para o coração, deteriorando a função hepática e contribuindo para os edemas. Os pacientes também devem se concentrar no controle da pressão arterial, do diabetes e na gestão do estresse. As mudanças no estilo de vida devem ser implementadas em conjunto com abordagens médicas. As necessidades dos pacientes variam e uma estratégia personalizada baseada em consultas regulares de acompanhamento é essencial para monitorar o progresso da IC e fazer os ajustes necessários no plano de tratamento¹¹¹⁻¹¹².

REFERÊNCIAS

1. Oren O, Goldberg S. Heart failure with preserved ejection fraction: diagnosis and management. *Am J Med.* 2017;130:510-6.
2. Borlaug BA. Evaluation and management of heart failure with preserved ejection fraction. *Nat Rev Cardiol.* 2020;17:559-73.
3. Pieske B, Tschöpe C, de Boer RA, et al. How to diagnose heart failure with preserved ejection fraction: the HFA-PEFF diagnostic algorithm: a consensus recommendation from the Heart Failure Association (HFA) of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J.* 2019;40:3297-317.
4. Hogg K, Swedberg K, McMurray J. Heart failure with preserved left ventricular systolic function; epidemiology, clinical characteristics, and prognosis. *J Am Coll Cardiol.* 2004;43:317-27.

5. Owan TE, Redfield MM: Epidemiology of diastolic heart failure. *Prog Cardiovasc Dis.* 2005;47:320-32.
6. Vasan RS, Benjamin EJ, Levy D: Prevalence, clinical features and prognosis of diastolic heart failure: an epidemiologic perspective. *J Am Coll Cardiol.* 1995;26:1565-74.
7. Owan TE, Hodge DO, Herges RM, Jacobsen SJ, Roger VL, Redfield MM. Trends in prevalence and outcome of heart failure with preserved ejection fraction. *N Engl J Med.* 2006;355:251-9.
8. Kannel WB: Incidence and epidemiology of heart failure. *Heart Fail Rev.* 2000, 5:167-73.
9. Cowie MR, Wood DA, Coats AJ, Thompson SG, Poole-Wilson PA, Suresh V, Sutton GC. Incidence and aetiology of heart failure; a population-based study. *Eur Heart J.* 1999;20:421-8.
10. Lee GK, Lee LC, Liu CW, et al. Framingham risk score inadequately predicts cardiac risk in young patients presenting with a first myocardial infarction. *Ann Acad Med Singap.* 2010;39:163-7.
11. Mureddu GF, Agabiti N, Rizzello V, et al. Prevalence of preclinical and clinical heart failure in the elderly. A population-based study in Central Italy. *Eur J Heart Fail.* 2012;14:718-29.
12. McCullough PA, Philbin EF, Spertus JA, Kaatz S, Sandberg KR, Weaver WD. Confirmation of a heart failure epidemic: findings from the resource utilization among congestive heart failure (reach) study. *J Am Coll Cardiol.* 2002;39:60-9.
13. Rodeheffer RJ, Jacobsen SJ, Kottke TE, McCann HA, Bailey KR, Ballard DJ. The incidence and prevalence of congestive heart failure in Rochester, Minnesota. *Mayo Clin Proc.* 1993;68:1143-50.
14. Jessup M, Brozena S. Heart failure. *N Engl J Med.* 2003;348:2007-18.
15. Sharp A, Tapp R, Francis DP, et al. Ethnicity and left ventricular diastolic function in hypertension an ASCOT (Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial) substudy. *J Am Coll Cardiol.* 2008;52:1015-21.
16. Lee DS, Pencina MJ, Benjamin EJ, et al. Association of parental heart failure with risk of heart failure in offspring. *N Engl J Med.* 2006;355:138-47.

17. Borlaug BA, Olson TP, Lam CSP, Flood KS, Lerman A, Johnson BD, et al. Global cardiovascular reserve dysfunction in heart failure with preserved ejection fraction. *J Am Coll Cardiol*. 2010;56:845–854.
18. Segers VFM, De Keulenaer GW. Pathophysiology of diastolic dysfunction in chronic heart failure. *Futur Cardiol*. 2013;9:711–720.
19. Zile MR, Baicu CF, Gaasch WH. Diastolic heart failure—abnormalities in active relaxation and passive stiffness of the left ventricle. *N Engl J Med*. 2004;350:1953–1959.
20. Lam CSP, Roger VL, Rodeheffer RJ, Bursi F, Borlaug BA, Ommen SR, et al. Cardiac structure and ventricular-vascular function in persons with heart failure and preserved ejection fraction from Olmsted County, Minnesota. *Circulation*. 2007;115:1982–1990.
21. Reddy YNV, Andersen MJ, Obokata M, Koepp KE, Kane GC, Melenovsky V, et al. Arterial stiffening with exercise in patients with heart failure and preserved ejection fraction. *J Am Coll Cardiol*. 2017;70:136–148.
22. Kraigher-Krainer E, Shah AM, Gupta DK, Santos A, Claggett B, Pieske B, et al. Impaired systolic function by strain imaging in heart failure with preserved ejection fraction. *J Am Coll Cardiol*. 2014;63:447–456.
23. Borlaug BA. The pathophysiology of heart failure with preserved ejection fraction. *Nat Rev Cardiol*. 2014;11:507–515.
24. Reddy YNV, Andersen MJ, Obokata M, Koepp KE, Kane GC, Melenovsky V, et al. Arterial stiffening with exercise in patients with heart failure and preserved ejection fraction. *J Am Coll Cardiol*. 2017;70:136–148.
25. Akiyama E, Sugiyama S, Matsuzawa Y, Konishi M, Suzuki H, Nozaki T, et al. Incremental prognostic significance of peripheral endothelial dysfunction in patients with heart failure with normal left ventricular ejection fraction. *J Am Coll Cardiol*. 2012;60:1778–1786.
26. Segers VFM, Brutsaert DL, De Keulenaer GW. Cardiac remodeling: endothelial cells have more to say than just no. *Front Physiol*. 2018;9:382.
27. Chistiakov DA, Orekhov AN, Bobryshev YV. Endothelial barrier and its abnormalities in cardiovascular disease. *Front Physiol*. 2015;6:365.
28. Gevaert AB, Lemmens K, Vrints CJ, Van Craenenbroeck EM. Targeting endothelial function to treat heart failure with preserved ejection fraction: the promise of exercise training. *Oxid Med Cell Longev*. 2017;2017:1–17.

29. Ras RT, Streppel MT, Draijer R, Zock PL. Flow-mediated dilation and cardiovascular risk prediction: a systematic review with meta-analysis. *Int J Cardiol.* 2013;168:344–351.
30. Asahara T, Murohara T, Sullivan A, Silver M, van der Zee R, Li T, et al. Isolation of putative progenitor endothelial cells for angiogenesis. *Science.* 1997;275:964–966.
31. Van Craenenbroeck EM, Conraads VM. Endothelial progenitor cells in vascular health: focus on lifestyle. *Microvasc Res.* 2010;79:184–192.
32. Hristov M, Erl W, Weber PC. Endothelial progenitor cells: mobilization, differentiation, and homing. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2003;23:1185–1189.
33. Walter DH, Haendeler J, Reinhold J, Rochwalsky U, Seeger F, Honold J, et al. Impaired CXCR4 signaling contributes to the reduced neovascularization capacity of endothelial progenitor cells from patients with coronary artery disease. *Circ Res.* 2005;97:1142–1151.
34. Gevaert AB, Beckers PJ, Van Craenenbroeck AH, Lemmens K, Van De Heyning CM, Heidbuchel H, et al. Endothelial dysfunction and cellular repair in heart failure with preserved ejection fraction: response to a single maximal exercise bout. *Eur J Heart Fail.* 2019;21:125–127.
35. Brutsaert DL, Meulemans AL, Sipido KR, Sys SU. Effects of damaging the endocardial surface on the mechanical performance of isolated cardiac muscle. *Circ Res.* 1988;62:358–366.
36. Paulus WJ, Tschöpe C. A novel paradigm for heart failure with preserved ejection fraction. *J Am Coll Cardiol.* 2013;62:263–271.
37. van Heerebeek L, Hamdani N, Falcão-Pires I, Leite-Moreira AF, Begieneman MPV, Bronzwaer JGF, et al. Low myocardial protein kinase G activity in heart failure with preserved ejection fraction. *Circulation.* 2012;126:830–839.
38. Linke WA, Hamdani N. Gigantic business: titin properties and function through thick and thin. *Circ Res.* 2014;114:1052–1068.
39. Hamdani N, Franssen C, Lourenço A, Falcão-Pires I, Fontoura D, Leite S, et al. Myocardial titin hypophosphorylation importantly contributes to heart failure with preserved ejection fraction in a rat metabolic risk model. *Circ Heart Fail.* 2013;6:1239–1249.

40. Sorop O, Heinonen I, van Kranenburg M, van de Wouw J, de Beer VJ, Nguyen ITN, et al. Multiple common comorbidities produce left ventricular diastolic dysfunction associated with coronary microvascular dysfunction, oxidative stress, and myocardial stiffening. *Cardiovasc Res.* 2018;114:954–964.
41. van Heerebeek L, Borbély A, Niessen HWM, Bronzwaer JGF, van der Velden J, Stienen GJM, et al. Myocardial structure and function differ in systolic and diastolic heart failure. *Circulation.* 2006;113:1966–1973.
42. Røe ÅT, Aronsen JM, Skårdal K, Hamdani N, Linke WA, Danielsen HE, et al. Increased passive stiffness promotes diastolic dysfunction despite improved Ca²⁺ handling during left ventricular concentric hypertrophy. *Cardiovasc Res.* 2017;113:1161–1172.
43. Gevaert AB, Shakeri H, Leloup AJ, Van Hove CE, De Meyer GRY, Vrints CJ, et al. Endothelial senescence contributes to heart failure with preserved ejection fraction in an aging mouse model. *Circ Heart Fail.* 2017;10:e003806.
44. Lammerding J, Kamm RD, Lee RT. Mechanotransduction in cardiac myocytes. *Ann N Y Acad Sci.* 2004;1015:53–70.
45. Zile MR, Baicu CF, Ikonomidis JS, Stroud RE, Nietert PJ, Bradshaw AD, et al. Myocardial stiffness in patients with heart failure and a preserved ejection fraction. *Circulation.* 2015;131:1247–1259.
46. Mohammed SF, Hussain S, Mirzoyev SA, Edwards WD, Maleszewski JJ, Redfield MM. Coronary microvascular rarefaction and myocardial fibrosis in heart failure with preserved ejection fraction. *Circulation.* 2015;131:550–559.
47. Kendall RT, Feghali-Bostwick CA. Fibroblasts in fibrosis: novel roles and mediators. *Front Pharmacol.* 2014;5:123.
48. Westermann D, Lindner D, Kasner M, Zietsch C, Savvatis K, Escher F, et al. Cardiac inflammation contributes to changes in the extracellular matrix in patients with heart failure and normal ejection fraction. *Circ Heart Fail.* 2011;4:44–52.
49. Jia G, Aroor AR, Hill MA, Sowers JR. Role of renin-angiotensin-aldosterone system activation in promoting cardiovascular fibrosis and stiffness. *Hypertension.* 2018;72:537–548.
50. Shah SJ, Kitzman DW, Borlaug BA, van Heerebeek L, Zile MR, Kass DA, et al. Phenotype-specific treatment of heart failure with preserved ejection fraction. *Circulation.* 2016;134:73–90.

51. Adams V, Alves M, Fischer T, Rolim N, Werner S, Schütt N, et al. High-intensity interval training attenuates endothelial dysfunction in a Dahl salt-sensitive rat model of heart failure with preserved ejection fraction. *J Appl Physiol*. 2015;119:745–752.
52. Franssen C, Chen S, Unger A, Korkmaz HI, De Keulenaer GW, Tschöpe C, et al. Myocardial microvascular inflammatory endothelial activation in heart failure with preserved ejection fraction. *JACC Heart Fail*. 2016;4:312–324.
53. Lee JF, Barrett-O’Keefe Z, Garten RS, Nelson AD, Ryan JJ, Nativi JN, et al. Evidence of microvascular dysfunction in heart failure with preserved ejection fraction. *Heart*. 2016;102:278–284.
54. Mentz RJ, Kelly JP, von Lueder TG, Voors AA, Lam CSP, Cowie MR, et al. Noncardiac comorbidities in heart failure with reduced versus preserved ejection fraction. *J Am Coll Cardiol*. 2014;64:2281–2293.
55. Kalogeropoulos A, Georgiopoulou V, Psaty BM, Rodondi N, Smith AL, Harrison DG, et al. Inflammatory markers and incident heart failure risk in older adults. The health ABC (health, aging, and body composition) study. *J Am Coll Cardiol*. 2010;55:2129–2137.
56. Collier P, Watson CJ, Voon V, Phelan D, Jan A, Mak G, et al. Can emerging biomarkers of myocardial remodelling identify asymptomatic hypertensive patients at risk for diastolic dysfunction and diastolic heart failure? *Eur J Heart Fail*. 2011;13:1087–1095.
57. Dunlay SM, Roger VL, Redfield MM. Epidemiology of heart failure with preserved ejection fraction. *Nat Rev Cardiol*. 2017;14:591–602.
59. Loffredo FS, Nikolova AP, Pancoast JR, Lee RT. Heart failure with preserved ejection fraction: molecular pathways of the aging myocardium. *Circ Res*. 2014;115:97–107.
60. El Assar M, Angulo J, Vallejo S, Peiró C, Sánchez-Ferrer CF, Rodríguez-Mañas L. Mechanisms involved in the aging-induced vascular dysfunction. *Front Physiol*. 2012;3:132.
61. Ross MD, Malone E, Florida-James G. Vascular ageing and exercise: focus on cellular reparative processes. *Oxid Med Cell Longev*. 2016;2016:1–15.
62. Ross MD, Malone EM, Simpson R, Cranston I, Ingram L, Wright GP, et al. Lower resting and exercise-induced circulating angiogenic progenitors and

angiogenic T cells in older men. *Am J Physiol Circ Physiol*. 2018;314:H392–H402.

63. Shakeri H, Gevaert AB, Schrijvers DM, De Meyer GRY, De Keulenaer GW, Guns P-JDF, et al. Neuregulin-1 attenuates stress-induced vascular senescence. *Cardiovasc Res*. 2018a;114:1041–1051.

64. Shakeri H, Lemmens K, Gevaert AB, De Meyer GRY, Segers VFM. Cellular senescence links aging and diabetes in cardiovascular disease. *Am J Physiol Circ Physiol*. 2018b;315:H448–H462.

65. Ho JE, Enserro D, Brouwers FP, Kizer JR, Shah SJ, Psaty BM, et al. Predicting heart failure with preserved and reduced ejection fraction. *Circ Heart Fail*. 2016;9:1–9.

66. Merrill M, Sweitzer NK, Lindenfeld J, Kao DP. Sex differences in outcomes and responses to spironolactone in heart failure with preserved ejection fraction. *JACC Heart Fail*. 2019;7:228–238.

67. Beale AL, Meyer P, Marwick TH, Lam CSP, Kaye DM. Sex differences in cardiovascular pathophysiology. *Circulation*. 2018;138:198–205.

68. Chen Y-Z, Qiao S-B, Hu F-H, Yuan J-S, Yang W-X, Cui J-G, et al. Left ventricular remodeling and fibrosis: sex differences and relationship with diastolic function in hypertrophic cardiomyopathy. *Eur J Radiol*. 2015;84:1487–1492.

69. Ahmad T, Lund LH, Rao P, Ghosh R, Warier P, Vaccaro B, et al. Machine learning methods improve prognostication, identify clinically distinct phenotypes, and detect heterogeneity in response to therapy in a large cohort of heart failure patients. *J Am Heart Assoc*. 2018;7:1–15.

70. Tromp J, Tay WT, Ouwerkerk W, Teng T-HK, Yap J, MacDonald MR, et al. Multimorbidity in patients with heart failure from 11 Asian regions: a prospective cohort study using the ASIAN-HF registry. *PLoS Med*. 2018;15:e1002541.

71. Obokata M, Reddy YNV, Pislaru SV, Melenovsky V, Borlaug BA. Evidence supporting the existence of a distinct obese phenotype of heart failure with preserved ejection fraction. *Circulation*. 2017;136:6–19.

72. Carbone S, Canada JM, Buckley LF, Trankle CR, Dixon DL, Buzzetti R, et al. Obesity contributes to exercise intolerance in heart failure with preserved ejection fraction. *J Am Coll Cardiol*. 2016;68:2487–2488.

73. Tabit CE, Chung WB, Hamburg NM, Vita JA. Endothelial dysfunction in diabetes mellitus: molecular mechanisms and clinical implications. *Rev Endocr Metab Disord*. 2010;11:61–74.
74. Tousoulis D, Andreou I, Antoniadou C, Tentolouris C, Stefanadis C. Role of inflammation and oxidative stress in endothelial progenitor cell function and mobilization: therapeutic implications for cardiovascular diseases. *Atherosclerosis*. 2008;201:236–247.
75. Jankowska EA, Von Haehling S, Anker SD, MacDougall IC, Ponikowski P. Iron deficiency and heart failure: diagnostic dilemmas and therapeutic perspectives. *Eur Heart J*. 2013;34:816–826.
76. Jankowska EA, Tkaczyszyn M, Suchocki T, Drozd M, von Haehling S, Doehner W, et al. Effects of intravenous iron therapy in iron-deficient patients with systolic heart failure: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Eur J Heart Fail*. 2016;18:786–795.
77. Hoes MF, Grote Beverborg N, Kijlstra JD, Kuipers J, Swinkels DW, Giepmans BNG, et al. Iron deficiency impairs contractility of human cardiomyocytes through decreased mitochondrial function. *Eur J Heart Fail*. 2018;20:910–919.
78. Bozkurt B, Coats AJS, Tsutsui H, et al. Universal definition and classification of heart failure: a report of the Heart Failure Society of America, Heart Failure Association of the European Society of Cardiology, Japanese Heart Failure Society and Writing Committee of the Universal Definition of Heart Failure: endorsed by the Canadian Heart Failure Society, Heart Failure Association of India, Cardiac Society of Australia and New Zealand, and Chinese Heart Failure Association. *Eur J Heart Fail*. 2021;23(3):352–380.
79. McDonagh TA, Metra M, Adamo M, et al. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J*. 2021;42(36):3599–3726.
80. Abramov D, Parwani P. Diving into the diagnostic score algorithms of heart failure with preserved ejection fraction. *Front Cardiovasc Med*. 2021;8:665424.
81. Anderson T, Hummel SL, Konerman MC. Epidemiology, Diagnosis, Pathophysiology, and Initial Approach to Heart Failure with Preserved Ejection Fraction. *Cardiol Clin*. 2022;40(4):397–413.
82. McMurray J, Ostergren J, Pfeffer M, et al. Clinical features and contemporary management of patients with low and preserved ejection

fraction heart failure: baseline characteristics of patients in the Candesartan in Heart failure-Assessment of Reduction in Mortality and morbidity (CHARM) programme. *Eur J Heart Fail.* 2003;5(3):261–270.

83. Morvai-Ilés B, Polestyuk-Németh N, Szabó IA, et al. The prognostic value of lung ultrasound in patients with newly diagnosed heart failure with preserved ejection fraction in the ambulatory setting. *Front Cardiovasc Med.* 2021;8:758147.

84. Mueller C, McDonald K, de Boer RA, et al. Heart Failure Association of the European Society of Cardiology practical guidance on the use of natriuretic peptide concentrations. *Eur J Heart Fail.* 2019;21:715–731.

85. Buckley LF, Canada JM, Del Buono MG, et al. Low NTproBNP levels in overweight and obese patients do not rule out a diagnosis of heart failure with preserved ejection fraction. *ESC Heart Fail.* 2018;5(2):372–378.

86. Wei T, Zeng C, Chen L, et al. Systolic and diastolic heart failure are associated with different plasma levels of B-type natriuretic peptide. *Int J Clin Pract.* 2005;59(8):891–894.

87. Pabón MA, Cunningham JW, Claggett BL, et al. Natriuretic peptide-based inclusion criteria in heart failure with preserved ejection fraction clinical trials: insights from PARAGON-HF. *Eur J Heart Fail.* 2022;24(4):672–677.

88. Shah SJ. BNP: Biomarker Not Perfect in heart failure with preserved ejection fraction. *Eur Heart J.* 2022;43(20):1952–195.

89. Morfino P, Aimo A, Castiglione V, Vergaro G, Emdin M, Clerico A. Biomarkers of HFpEF: natriuretic peptides, high-sensitivity troponins and beyond. *J Cardiovasc Dev Dis.* 2022;9(8).

90. Trippel TD, Mende M, Düngen H-D, et al. The diagnostic and prognostic value of galectin-3 in patients at risk for heart failure with preserved ejection fraction: results from the DIASTCHF study. *ESC Heart Fail.* 2021;8(2):829–84.

91. Miñana G, de la Espriella R, Palau P, et al. Carbohydrate antigen 125 and risk of heart failure readmissions in patients with heart failure and preserved ejection fraction. *Sci Rep.* 2022;12(1):1344.

92. Liu S, Iskandar R, Chen W, et al. Soluble glycoprotein 130 and heat shock protein 27 as novel candidate biomarkers of chronic heart failure with preserved ejection fraction. *Heart Lung Circ.* 2016;25(10):1000–1006.

93. Hagendorff A, Helfen A, Brandt R, et al. Expert proposal to characterize cardiac diseases with normal or preserved left ventricular ejection fraction and symptoms of heart failure by comprehensive echocardiography. *Clin Res Cardiol.* 2023;112(1):1–38.
94. Hagendorff A, Stöbe S, Kandels J, de Boer R, Tschöpe C. Diagnostic role of echocardiography for patients with heart failure symptoms and preserved left ventricular ejection fraction. *Herz.* 2022;47(4):293–300.
95. Johansson MC, Rosengren A, Fu M. Echocardiographic diagnosis of heart failure with preserved ejection fraction in elderly patients with hypertension. *Scand Cardiovasc J.* 2022;56(1):368–377.
96. Donal E, Galli E, Fraser AG. Non-invasive estimation of left heart filling pressures: another nail in the coffin for E/e'? *Eur J Heart Fail.* 2017;19(12):1661–1663.
97. Mitter SS, Shah SJ, Thomas JD. A test in context: E/A and E/e' to assess diastolic dysfunction and LV filling pressure. *J Am Coll Cardiol.* 2017;69(11):1451–1464.
98. Dal Canto E, Remmelzwaal S, van Ballegooijen AJ, et al. Diagnostic value of echocardiographic markers for diastolic dysfunction and heart failure with preserved ejection fraction. *Heart Fail Rev.* 2022;27(1):207–218.
99. Chiou Y-A, Hung C-L, Lin S-F. AI-assisted echocardiographic prescreening of heart failure with preserved ejection fraction on the basis of intrabeat dynamics. *JACC Cardiovasc Imaging.* 2021;14(11):2091–2104.
100. Hassan OKA, Higgins AR. The role of multimodality imaging in patients with heart failure with reduced and preserved ejection fraction. *Curr Opin Cardiol.* 2022;37(3):285–293.
101. He J, Yang W, Jiang Y, et al. Heart failure with preserved ejection fraction assessed by cardiac magnetic resonance: from clinical uses to emerging techniques. *Trends Cardiovasc Med.* 2023;33(3):141–147.
102. Amanai S, Harada T, Kagami K, et al. The H(2)FPEF and HFA-PEFF algorithms for predicting exercise intolerance and abnormal hemodynamics in heart failure with preserved ejection fraction. *Sci Rep.* 2022;12(1):13.
103. Barandiarán Aizpurua A, Sanders-van Wijk S, Brunner-La Rocca H-P, et al. Validation of the HFA-PEFF score for the diagnosis of heart failure with preserved ejection fraction. *Eur J Heart Fail.* 2020;22(3):413–421.

104. Hwang I-C, Cho G-Y, Choi H-M, et al. H2FPEF score reflects the left atrial strain and predicts prognosis in patients with heart failure with preserved ejection fraction. *J Card Fail.* 2021;27(2):198–207.
105. Baratto C, Caravita S, Soranna D, et al. Current limitations of invasive exercise hemodynamics for the diagnosis of heart failure with preserved ejection fraction. *Circ Heart Fail.* 2021;14(5):e007555.
106. Simmonds SJ, Cuijpers I, Heymans S, Jones EA. Cellular and molecular differences between HFpEF and HFrEF: a step ahead in an improved pathological understanding. *Cells.* 2020;9:242.
107. Jin X, Nauta JF, Hung CL, et al. Left atrial structure and function in heart failure with reduced (HFrEF) versus preserved ejection fraction (HFpEF): systematic review and meta-analysis. *Heart Fail Rev.* 2022;27:1933-55.
108. Upadhyya B, Kitzman DW. Heart failure with preserved ejection fraction: new approaches to diagnosis and management. *Clin Cardiol.* 2020;43:145-55.
109. Tadic M, Cuspidi C, Calicchio F, Grassi G, Mancia G. Diagnostic algorithm for HFpEF: how much is the recent consensus applicable in clinical practice? *Heart Fail Rev.* 2021;26:1485-93.
110. Nair N. Epidemiology and pathogenesis of heart failure with preserved ejection fraction. *Rev Cardiovasc Med.* 2020;21:531-40.
111. Hummel SL, Seymour EM, Brook RD, et al. Low-sodium DASH diet improves diastolic function and ventricular-arterial coupling in hypertensive heart failure with preserved ejection fraction. *Circ Heart Fail.* 2013;6:1165-71.
112. Butler T. Dietary management of heart failure: room for improvement? *Br J Nutr.* 2016;115:1202-17.
113. Maeda D, Dotare T, Matsue Y, Teramoto K, Sunayama T, Tromp J, Minamino T. Blood pressure in heart failure management and prevention. *Hypertens Res.* 2023; 46:817-33.
114. Redfield MM, Borlaug BA. Heart failure with preserved ejection fraction: a review. *JAMA.* 2023;329:827-38.
115. Messerli FH, Rimoldi SF, Bangalore S. The transition from hypertension to heart failure: contemporary update. *JACC Heart Fail.* 2017;5:543-51.

116. Martin N, Manoharan K, Davies C, Lumbers RT. Beta-blockers and inhibitors of the renin-angiotensin aldosterone system for chronic heart failure with preserved ejection fraction. *Cochrane Database Syst Rev.* 2021;5:CD012721.

117. Dahal R, Nickel N, Mukherjee D, Alkhateeb H. Current updates in the pharmacotherapy of heart failure with a preserved ejection fraction. *Cardiovasc Hematol Disord Drug Targets.* 2022;22:87-95.

CAPÍTULO 22

DESAFIOS E AVANÇOS NA ABORDAGEM DA INSUFICIÊNCIA CARDÍACA COM FRAÇÃO DE EJEÇÃO REDUZIDA

Carlos Alberto Rocha Wollmann;
Eduardo Moraes Freire;
Eros Benvindo de Almeida;
Gustavo Luiz de Camargo;
Gustavo Sérgio Lacerda Santiago Filho;
Hilderlane dos Santos Borges;
Paulo César de Lima Ferreira;
Thasiely Moura Faria

RESUMO

A insuficiência cardíaca (IC) é uma síndrome caracterizada por uma tríade de sintomas, sinais e evidências objetivas de disfunção cardíaca. A síndrome é dividida em subtipos com base na fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE). Quando a FEVE está abaixo de 40%, isso é denominado insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida (ICFER). A ICFER é caracterizada pela superativação do eixo neuro-hormonal – particularmente do sistema nervoso simpático e do sistema renina-angiotensina-aldosterona. Inicialmente, essa é uma resposta adaptativa, mas que se torna desadaptativa e resulta na retenção de sal e água e, em seguida, em uma cascata de consequências deletérias relacionadas com efeitos hemodinâmicos e fibrose. A importância dos diuréticos para aliviar a congestão e melhorar a morbidade deve ser considerada em todos os pacientes, mas nas últimas décadas, ensaios estabeleceram a importância do antagonismo farmacológico desses eixos na melhoria da morbidade e mortalidade em pacientes com ICFER. Mais recentemente, agentes farmacológicos direcionados a outras vias neuro-hormonais demonstraram oportunidades adicionais para melhores resultados em pacientes com ICFER, sendo os principais deles o ARNI) e os inibidores da SGLT2.

PALAVRAS-CHAVE: Insuficiência cardíaca; Fração de ejeção do ventrículo esquerdo; Cardiomiopatias; Disfunção ventricular esquerda; Terapêutica farmacológica

1. INTRODUÇÃO E HISTÓRICO

A insuficiência cardíaca (IC) é uma condição que se desenvolve quando o coração não consegue encher ou ejetar uma quantidade adequada de sangue para suprir as necessidades do corpo. Isso geralmente resulta de um distúrbio cardíaco funcional ou estrutural que prejudica o enchimento ventricular ou a ejeção de sangue para a circulação sistêmica. Diferentes doenças e condições podem causar IC, sendo sua etiologia classificada em anomalias estruturais; causas fisiológicas, que incluem mecanismos bioquímicos e humorais; causas extrínsecas; e causas genética¹⁻³. A causa primária mais comum de IC é a doença cardíaca isquêmica (DCI), também conhecida como doença arterial coronariana (DAC), seguida pela doença cardíaca não isquêmica, que não está relacionada à DAC^{4,5}.

A IC também pode ser classificada com base nos sintomas e na fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE) calculada. Existem três categorias de disfunção ventricular esquerda definidas pela fração de ejeção calculada, conhecidas como insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida (ICFEr) (<40%), insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada (ICFEp) (>50%) e insuficiência cardíaca com fração de ejeção média (ICFEI) (40 a 50%)^{1,3}.

A ICFEr é resultado da contração comprometida do ventrículo esquerdo (VE), correspondente a uma fração de ejeção inferior a 30% em pacientes com disfunção grave do VE e 30 a 40% em pacientes com disfunção moderada do VE^{1,6}. Os mecanismos subjacentes envolvem perda significativa de cardiomiócitos, de forma aguda – após infarto do miocárdio (IM) ou miocardite, por exemplo – ou crônica, como mutações genéticas ou doença valvular com morte celular devido à sobrecarga^{7,8}.

A ativação neuroendócrina desempenha um papel importante, com estimulação do seio carotídeo e dos barorreceptores do arco aórtico, levando à liberação de vasopressina e ativação do sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) e, conseqüentemente, vasoconstrição, aumento da pré-carga e pós-carga contribuem para a dilatação crônica da câmara e insuficiência. Uma compreensão abrangente dessas complexidades é essencial para o desenvolvimento de uma gestão eficaz da ICFEr^{9,10}.

A IC afeta aproximadamente 6,5 milhões de adultos somente nos Estados Unidos, e quase 50% dos casos apresentam fração de ejeção reduzida¹¹. A ICFEr afeta mais homens do que mulheres e apresenta morbidade e mortalidade significativas^{1,12}. Nos últimos anos, houve avanços científicos significativos no tratamento da ICFEr, porém, a morbidade e a mortalidade continuam elevadas, com uma taxa de sobrevida, em 5 anos, de 25% após a hospitalização^{1,13}.

2. EPIDEMIOLOGIA, INCIDÊNCIA E PREVALÊNCIA

Somente nos Estados Unidos, a prevalência de IC aumentou de 5,7 milhões de americanos com idade ≥ 20 anos (de 2009 a 2012) para 6,5 milhões (de 2011 a 2014). Entre as primeiras internações de pacientes por IC, 53% apresentavam ICFEr, dos quais 70% eram homens negros¹⁴. Na Europa, a prevalência de insuficiência cardíaca em 2008 foi relatada como sendo de pelo menos 15 milhões de pessoas entre 51 países europeus representados na European Society of Cardiology (ESC), com uma prevalência geral na população entre 2 e 3%, aumentando com a idade para 10 a 20% entre aqueles com 70 a 80 anos de idade¹⁵. Em toda a Ásia, a prevalência varia entre países, com uma prevalência em 2014 de 4,5 milhões de pessoas na China¹⁶.

A prevalência na Índia em 2010 foi relatada como sendo de 1,3 a 4,6 milhões de pessoas, com uma incidência anual de 0,5 a 1,8 milhões¹⁷. No Japão, estimou-se em 2003 que cerca de 1 milhão de pessoas sofriam de IC⁸. Semelhante às populações dos países ocidentais, a IC no Japão é uma doença relacionada à idade, com mais de um terço dos pacientes tendo ≥ 75 anos de idade⁹. Porém, na África Subsaariana, a idade média dos doentes com IC em 2012 foi de 52 anos, cerca de 20 anos mais jovem do que nos países ocidentais, mas com resultados comparativamente mais desfavoráveis²⁰.

Dados de um estudo de coorte prospectivo internacional sobre IC congestiva mostraram variações globais significativas na mortalidade associada à IC, com a mortalidade mais elevada em um ano nos países com os pacientes mais jovens – ou seja, nos países africanos e na Índia²¹. Embora a mortalidade estivesse relacionada a vários fatores de risco cardíacos conhecidos – como doença avançada, hospitalização anterior associada a IC e doença valvular – e fatores de risco não cardíacos, incluindo como doença renal crônica concomitante e doença pulmonar obstrutiva crônica, essas variáveis justificaram apenas $< 50\%$ do risco de mortalidade. Enquanto as estatísticas populacionais mostram um aumento da prevalência de IC nas últimas décadas, estudos centrados nas tendências de incidência indicam tendências estáveis ou até decrescentes²²⁻²⁴.

No entanto, com o envelhecimento da população mundial, uma maior parcela de pessoas corre o risco de desenvolver IC, a exemplo de pacientes com obesidade, diabetes mellitus e hipertensão. A melhoria da sobrevivência de infartos agudos do miocárdio (IAM) e doenças cardíacas valvulares também contribui para a crescente prevalência de IC, independentemente de suas taxas de incidência. Os riscos ao longo da vida para seu desenvolvimento são elevados, considerando-se que sejam próximos de 20% após os 40 anos de idade, destacando a importância dos esforços para enfrentar essa condição²⁵.

2.1 HOSPITALIZAÇÃO

Cerca de 25% dos pacientes hospitalizados por IC são readmitidos em 30 dias, com taxas de readmissão em 6 meses de quase 50%^{22,23,26}. Além disso, 25 a 30% dos pacientes morrem dentro de 1 ano após a alta^{27,28}. Estudos demonstraram melhorias na sobrevivência à IC desde o final da década de 1990²², mas os resultados absolutos permanecem insatisfatórios nos subtipos de IC, com estimativas de sobrevivência de aproximadamente 50% após 5 anos e 10% após 10 anos. As taxas de hospitalizações continuam aumentando²⁹ e contribuem para que a sobrecarga nos sistemas de saúde seja especialmente preocupante nas regiões de baixo e médio rendimento da África, América do Sul, Europa Oriental e região Ásia-Pacífico, onde a prevalência da IC cresce rapidamente, com um fardo crescente de doenças cardiovasculares antecedentes, como hipertensão e diabetes mellitus. A falta de dados abrangentes, a gestão e os resultados da doença também variam substancialmente³⁰.

2.2 FATORES DE RISCO

Estudos epidemiológicos encontraram diferenças fisiopatológicas entre pacientes com ICFeR e pacientes com ICFeP. Alguns fatores de risco cardiovascular, como diabetes mellitus, tabagismo e hipertensão, precedem tanto a ICFeR quanto a ICFeP, mas os indivíduos que desenvolvem ICFeP tendem a ser mais velhos, do sexo feminino, ter histórico de hipertensão e maior probabilidade de apresentar fibrilação atrial concomitante³¹. Em modelos validados, sexo masculino, hipertrofia ventricular esquerda, bloqueio de ramo, IM prévio e tabagismo foram mais associados à ICFeR do que à ICFeP, sendo a idade foi mais correlacionada com ICFeP do que com ICFeR. Outros fatores de risco para IC incluem aterosclerose, obesidade e síndrome metabólica³².

3. ETIOLOGIA E FATORES PRECIPITANTES

A ICFeR é causada por uma lesão inicial ou estado de doença que afeta o coração e leva à redução da contração ventricular. Esses estados de doença podem ser de origem cardiovascular ou envolver inicialmente outros sistemas, seguidos pelo desenvolvimento de anormalidades cardiovasculares secundárias. A DAC é responsável por cerca de dois terços dos casos de ICFeR, sendo a hipertensão seu fator de risco atribuível mais importante^{33,34}. Outras etiologias cardiovasculares da ICFeR incluem cardiomiopatias, IM, miocardite, doenças valvulares e infecções cardíacas. Suas causas extracardíacas são várias e incluem etiologias endócrinas, como distúrbios da tireoide; doenças sistêmicas, incluindo sarcoidose e lúpus eritematoso sistêmico; as relacionadas ao consumo elevado de álcool e

outras drogas ilícitas; e as que surgem após quimioterapia para tratamento do câncer³⁵.

O evento desencadeante de comprometimento ventricular pode ser de início agudo, a exemplo de miocardite viral e IM, ou insidioso, como cardiomiopatia genética e cardiomiopatia induzida por antraciclina, em que os sintomas clínicos de ICFEr se manifestam semanas, meses ou mesmo anos depois. Os eventos desencadeantes de início insidioso podem ser agrupados em circunstâncias que causam comprometimento da contratilidade – como anormalidades valvares, doença arterial coronariana e cardiomiopatias dilatadas devido ao álcool ou fatores genéticos –; eventos que levam ao aumento da pós-carga – ou seja, a pressão em o VE durante a ejeção de sangue ou a pressão com a qual o coração se contrai para ejetar sangue –; e sobrecarga de pressão crônica – a sobrecarga do músculo cardíaco quando ele deve se contrair em um estado de pós-carga aumentada- oi, como grave estenose aórtica e hipertensão não controlada³⁶.

Em pacientes com ICFEr pré-existente e estáveis, vários fatores podem precipitar piora dos sintomas, descompensação clínica ou hospitalização. Entre eles, é possível destacar arritmias, isquemia, infecção, não adesão a medicamentos e excessos alimentares, como ingestão excessiva de líquidos ou sódio¹. Vários medicamentos podem agravar a ICFEr, sendo relevante uma revisão cuidadosa da medicação dos pacientes³⁷.

4. FISIOPATOLOGIA

A relação entre o evento inicial, o desenvolvimento e a progressão da ICFEr é extremamente complexa. Nos níveis genético e molecular, podem ocorrer alterações na estrutura celular, como depleção de sarcômeros e deposição de glicogênio, enquanto no miocárdio falido podem ser encontradas alterações patológicas em proteínas contráteis, regulatórias e do citoesqueleto, que levam à disfunção miofibrilar – incluindo desfosforilação e alteração na expressão, atividade e localização de proteínas. No nível celular, o prolongamento dos potenciais de ação está presente tanto em pacientes quanto em modelos animais devido a anormalidades nos canais de sódio e potássio na membrana miocárdica, o que leva a arritmias. A ICFEr também é caracterizada por anormalidades na regulação celular do cálcio e alteração na cinética do cálcio, que modificam a contração miocárdica³⁸.

Anormalidades no metabolismo energético miocárdico também foram relatadas, incluindo uma maior dependência do metabolismo da glicose, diminuição da fosforilação oxidativa e função mitocondrial patológica. Uma área de interesse é a melhoria do metabolismo miocárdico no miocárdio atordoado ou em hibernação, para alterar a remodelação celular patológica. A resposta para o uso de terapias para IC pode ser encontrada no direcionamento dessas respostas celulares patológicas no miocárdio disfuncional³⁸.

Outras alterações, como respostas alteradas ao estresse, apoptose e autofagia, podem estar envolvidas na propagação da IC. Embora tenham sido identificadas várias anomalias moleculares e celulares, o momento dessas alterações em termos do insulto miocárdico inicial à progressão da doença é pouco compreendido. Também pouco se sabe sobre a causa da progressão de um estado compensado para outro agudamente descompensado, ou sobre a base molecular que faz com que certos pacientes recuperem totalmente a função ventricular, enquanto outros pioram clinicamente. O que está claro, entretanto, é que uma vez que os mecanismos compensatórios iniciais se tornam desadaptativos, o remodelamento cardíaco leva à progressão para ICFEr.

4.1 MECANISMOS COMPENSATÓRIOS

Embora a fisiopatologia subjacente à ICFEr não seja completamente compreendida, vários princípios prevalecem. O débito cardíaco é determinado pelo produto do volume sistólico – o volume de sangue que é expelido em cada contração sistólica do coração – e pela frequência cardíaca. O princípio de Frank Starling descreve um mecanismo fisiológico pelo qual uma redução inicial na contração ventricular esquerda leva, em última análise, a um aumento compensatório no volume sistólico. Em indivíduos saudáveis, a redução da contração ventricular esquerda causa inicialmente diminuição do volume sistólico e esvaziamento incompleto das câmaras ventriculares. Isso leva a um acúmulo de sangue no ventrículo no final da diástole – ou seja, um aumento no volume diastólico final –, estimulando o estiramento dos ventrículos – e, no nível celular, o estiramento das fibras miocárdicas –, ampliando assim a força da contração ventricular subsequente e do volume sistólico, o que permite o esvaziamento do ventrículo esquerdo aumentado³⁸.

Esse mecanismo, no entanto, é insuficiente na ICFEr quando uma redução na reserva cardiovascular – ou seja, a diferença entre a frequência à qual o coração consegue bombear sangue e a capacidade máxima de bombear sangue – resulta em comprometimento ventricular e redução da contração ventricular, ocasionando uma redução do volume sistólico, do débito cardíaco e aumento do volume diastólico final.

As elevações no volume e na pressão diastólica final, por sua vez, provocam um aumento na pressão atrial esquerda e congestão venosa pulmonar, o que pode clinicamente resultar em dispneia e outros sintomas congestivos. A queda do débito cardíaco, devido ao comprometimento ventricular, gera diversos mecanismos compensatórios, que são inicialmente adaptativos para promover aumento do débito cardíaco e manter a perfusão dos órgãos-alvo. Esses mecanismos incluem a ativação neuro-hormonal do sistema nervoso simpático (SNS) e do sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA)³⁸.

Embora a ativação neuro-hormonal seja inicialmente benéfica na manutenção do débito cardíaco, a ativação crônica desses sistemas pode ser mal adaptativa, podendo resultar em remodelamento ventricular patológico e piora da insuficiência cardíaca. A atividade simpática de longa duração promove a regulação negativa dos receptores β -adrenérgicos nos cardiomiócitos, contribuindo para a diminuição da sensibilidade miocárdica às catecolaminas e uma resposta inotrópica reduzida associada, o que diminui a contratilidade ventricular³⁸.

Além disso, a atividade crônica do SNS causa taquicardia, que pode ocasionar uma maior deterioração clínica ou mesmo morte cardíaca súbita (MCS). A ativação crônica do SRAA gera aumentos prolongados nos níveis de angiotensina II e aldosterona, que iniciam processos patológicos, incluindo hipertrofia de miócitos e fibrose intersticial, ambas características do remodelamento ventricular patológico. Para compensar a deletéria ativação neuro-hormonal crônica, fatores contrarreguladores, incluindo os peptídeos natriuréticos, bradicinina e prostaglandinas, são regulados positivamente^{40,41}.

Os peptídeos natriuréticos circulantes (BNP) contrabalançam os efeitos deletérios do SRAA crônico e da ativação simpática, promovendo a natriurese, além da vasodilatação e diurese. Apesar do aumento dos níveis circulantes de peptídeos natriuréticos à medida que a IC progride, seus efeitos atenuam. As razões para isso incluem a disponibilidade reduzida das formas ativas do peptídeo natriurético, a redução da resposta dos órgãos-alvo e a superativação do SRAA e do SNS⁴¹.

4.2 REMODELAÇÃO CARDÍACA

A remodelação cardíaca corresponde a alterações estruturais do miocárdio, que ocorrem em resposta a alterações hemodinâmicas, ativação neuro-hormonal e lesão miocárdica. Inicialmente, elas são adaptativas, mas podem levar ao desenvolvimento e à progressão da ICFe. A hipertrofia miocárdica se desenvolve em pacientes com ICFe em resposta a um aumento sustentado no estresse da parede, devido à dilatação ventricular ou à pós-carga excessiva, na tentativa de manter a rigidez adequada e a elevação da pressão diastólica final ventricular, levando a um aumento na pressão atrial esquerda e das pressões venosas pulmonares, além de dispneia³⁸.

Outros fatores que podem levar ao remodelamento ventricular patológico e às manifestações clínicas da IC incluem fibrose miocárdica, necrose e inflamação. A identificação e o tratamento do processo precoce de remodelação ventricular podem fornecer novos alvos terapêuticos para prevenir a progressão da doença^{42,43}.

5. APRESENTAÇÃO CLÍNICA E DIAGNÓSTICO

Pacientes com ICFeR podem apresentar vários sinais e sintomas, embora nenhum seja totalmente sensível ou específico para o diagnóstico. Os sintomas típicos incluem dispneia, ortopneia, dispneia paroxística noturna, fadiga e inchaço do tornozelo. Outros sintomas de IC direita que podem estar presentes, mas são mais inespecíficos, correspondem a distensão abdominal, desconforto no quadrante superior direito e saciedade precoce. A bendopneia – definida como falta de ar ao inclinar-se para a frente, como ao calçar sapatos – também é sugestiva de insuficiência cardíaca⁴⁴.

A gravidade dos sintomas é mais comumente classificada de acordo com as designações de classe funcional da New York Heart Association (NYHA), sendo⁴⁵:

- Classe I – não limitação na atividade física normal;
- Classe II – sintomas leves apenas durante a atividade normal;
- Classe III – sintomas acentuados durante a atividade diária, confortável apenas em repouso;
- Classe IV – limitações graves e sintomas mesmo em repouso.

Os pacientes devem ser examinados para marcadores de congestão e perfusão periférica reduzida. Pacientes com mais sinais de congestão – distensão venosa jugular, edema, estertores pulmonares e galope S3 – apresentam maior risco de morte cardiovascular ou hospitalização por IC independente de sintomas, peptídeos natriuréticos e escores de risco validados. Como resultado da regulação positiva compensatória na drenagem linfática, pacientes com ICFeR crônica podem não ter estertores pulmonares ou edema periférico, mesmo quando a pressão capilar pulmonar está elevada⁴⁵.

5.1 EXAME DIAGNÓSTICO

Se houver suspeita de diagnóstico de ICFeR, os testes iniciais envolvem a dosagem de peptídeos natriuréticos, eletrocardiografia e radiografia de tórax. Os sinais de congestão na radiografia de tórax são sensíveis (81%) para o diagnóstico de IC aguda, embora os sinais individuais tendam a ser mais específicos do que sensíveis. A cardiomegalia é sensível para IC (64 a 79%), enquanto vários sinais têm especificidade de 95% ou mais – manguito peribrônquico, linhas Kerley B, edema alveolar, derrame pleural bilateral)^{46,47}.

Cerca de 1 em cada 5 pacientes que apresentam IC aguda não apresentam sinais de congestão na radiografia de tórax⁴⁶. Mesmo entre pacientes ambulatoriais com IC avançada e pressão capilar pulmonar significativamente elevada, 27% não apresentavam evidência radiográfica de congestão pulmonar, enquanto o edema intersticial ou alveolar estavam

presentes em apenas 32%⁴⁸. A ecocardiografia transtorácica é necessária para confirmar o diagnóstico, identificando a presença de disfunção sistólica do ventrículo esquerdo com FEVE de 40% ou menos. Os peptídeos natriuréticos, peptídeo natriurético tipo B (BNP) e seu precursor N-terminal pró-peptídeo natriurético tipo B (NT-proBNP) são os biomarcadores mais comumente utilizados na IC. As diretrizes recomendam o uso de peptídeos natriuréticos para diagnosticar IC, avaliar sua gravidade e auxiliar no prognóstico e estratificação de risco⁴⁹.

Considerando que quase metade dos casos de ICfEr são de etiologia isquêmica, os pacientes com um novo diagnóstico de ICfEr geralmente necessitam de uma avaliação para DAC, embora outros fatores específicos, como, por exemplo, idade avançada, múltiplas comorbidades graves, não candidatos à revascularização ou escolha de não se submeter a procedimentos de revascularização coronariana, devam ser considerados antes do encaminhamento. A angiografia coronária é o critério padrão para identificação de doença arterial coronariana epicárdica obstrutiva, mas os testes não invasivos com angiotomografia coronariana podem ser realizados em pacientes com baixa probabilidade pré-teste de aterosclerose coronariana⁵⁰.

O teste de estresse é menos útil, devido à menor sensibilidade e especificidade. Imagens cardíacas adicionais – incluindo ressonância magnética cardíaca, tomografia por emissão de pósitrons, cintilografia cardíaca com pirofosfato – podem ser indicadas, dependendo da apresentação clínica, pois a identificação de certas causas subjacentes, mas menos comuns, de ICfEr pode exigir o início de terapias específicas da doença, como sarcoidose, miocardite ou amiloidose. Uma vez feito o diagnóstico de ICfEr, o aconselhamento e a educação dos pacientes e dos seus cuidadores são de extrema importância crítica⁵⁰.

6. TERAPIAS FARMACOLÓGICAS

Embora diversas opções de tratamento estejam disponíveis para pacientes com ICfEr, a adição de novos agentes continua sendo essencial para melhorar o prognóstico e controlar a doença de forma eficaz. De acordo com as diretrizes de 2022 da AHA/ACC/HFSA, existem quatro medicamentos recomendados para o tratamento da ICfEr, incluindo inibidores do receptor de angiotensina/neprilisina (ARNIs), inibidores do cotransportador sódio-glicose 2 (SGLT2), moduladores de sGC e ativadores de miosina. Cada medicamento desempenha um papel distinto no direcionamento da fisiopatologia da ICfEr, e sua inclusão no regime de tratamento é recomendada com base em sua eficácia comprovada e benefícios potenciais para pacientes acometidos².

6.1 RECEPTOR DE ANGIOTENSINA/INIBIDOR DE NEPRILISINA

Sacubitril/valsartana, um inibidor do receptor de angiotensina-neprililina, demonstrou redução no risco de morte cardiovascular e hospitalização por IC, além de melhora dos sintomas em pacientes com ICFe⁵¹. Apesar dos vários regimes medicamentosos, as taxas de mortalidade permaneceram altas entre os pacientes com ICFe. Em 2015, a Food and Drug Administration (FDA) aprovou um novo medicamento chamado sacubitril/valsartan, comercializado como Entresto®, que combina um BRA com o pró-fármaco sacubitril, inibidor da neprililina, em uma proporção de 1:1. Ao inibir a neprililina, o sacubitril previne a degradação dos peptídeos natriuréticos. Assim, essa combinação aborda dois mecanismos fisiopatológicos fundamentais: a ativação do SRAA e a diminuição da sensibilidade aos peptídeos natriuréticos⁵². Seu uso é recomendado no lugar dos IECA/BRA conforme tolerado e com outros medicamentos incluídos na terapia de primeira linha da ICFe⁵³.

O ensaio clínico PARADIGM-HF⁵⁴ comparou sacubitril/valsartana ao enalapril, um IECA, e demonstrou uma redução de 20% nos riscos relativos para os desfechos primários combinados de morte e hospitalização por IC. O estudo também examinou as taxas de mortalidade decorrentes de duas causas principais – morte súbita e arritmia ventricular. Foi observada uma redução de 22% no risco de mortes súbitas reanimadas ou não reanimadas em pacientes tratados com ARNI em comparação com enalapril^{54,55}.

ARNI também reduziu mortes súbitas em 50% em pacientes com cardioversor desfibrilador implantável (CDI)⁵⁶. Esses efeitos não foram observados em pacientes tratados apenas com IECAs ou BRAs. Os efeitos da ARNI foram analisados na ICFe e no CDI para diversas condições, como choques apropriados, taquicardia ventricular não sustentada, taquicardia supraventricular, carga extrassistólica ventricular e percentual de estimulação biventricular. A análise pós-intervenção mostrou melhora clínica significativa, diminuição da carga arritmica, aumento de 5 pontos na fração de ejeção e redução dos níveis de NT-proBNP. Também foi verificada uma correlação direta entre os níveis de NT-proBNP e a carga arritmica ventricular^{54,57}.

No estudo PARADIGM-HF, o grupo sacubitril/valsartana apresentou taxas 23% menores de hospitalizações por agravamento da IC. A redução foi independente das características do paciente e diminuiu a primeira hospitalização e a recorrente⁵¹. O estudo revelou que os pacientes que usavam ARNIs tiveram uma frequência reduzida de hipercalemia grave em comparação ao medicamento alternativo⁵⁴. Na comparação dos efeitos das drogas na função renal, constatou-se que os benefícios foram duas vezes maiores em pacientes que utilizavam ARNIs⁵⁸. O número de pacientes que tiveram que descontinuar ARNIs devido à insuficiência renal foi apenas metade daqueles que tomaram enalapril⁵⁹.

Foi realizada uma análise para avaliar o impacto do medicamento na qualidade de vida e na capacidade funcional, produzindo melhorias notáveis

em ambos os aspectos. O início precoce das ARNIs apresentou vantagens significativas em cenários agudos e crônicos. Esses achados tornam o papel do ARNI significativo no tratamento de pacientes com ICFeR, pois reduz a hospitalização e a mortalidade por IC⁶⁰.

6.2 INIBIDORES DO COTRANSPORTADOR SÓDIO-GLICOSE 2

Os inibidores do SGLT2 oferecem vantagens para pacientes com ICFeR. SGLT2 são cotransportadores de sódio-glicose expressos nos túbulos contorcidos proximais, responsáveis pela reabsorção de 90% da glicose filtrada⁶¹. A inibição do SGLT2 promove a natriurese precoce, levando à redução do volume plasmático, da pressão arterial e dos níveis de sódio nos tecidos. Ensaios clínicos foram realizados para avaliar a eficácia dos inibidores de SGLT2 no tratamento da IC, demonstrando sua capacidade não apenas na redução nos números de hospitalizações relacionadas à IC, mas também das taxas de mortalidade cardiovascular. Os estudos também destacaram a importância dos inibidores de SGLT2 como um quarto pilar na modificação do prognóstico da ICFeR, complementando assim o regime de tratamento padrão-ouro⁶².

Os inibidores do SGLT2 demonstraram eficácia em pacientes com diabetes tipo 2 (DM2), que frequentemente apresentam complicações cardiovasculares, incluindo IC. Ensaios clínicos de pacientes com e sem DM2 mostraram que o medicamento melhorou os resultados cardiovasculares e reduziu os fatores de risco associados⁶³. Em outro estudo, pacientes recém-diagnosticados com ICFeR hospitalizados com insuficiência cardíaca forma selecionados para inibidores de SGLT2. Sua administração demonstrou uma redução substancial nos eventos clínicos em dias e semanas. Além disso, os inibidores do SGLT2 possuem propriedades protetoras renais e diminuem o risco de hipercalemia, tornando-os favoráveis para uso concomitante com inibidores do SRA. Isso pode reduzir a mortalidade e a morbidade em pacientes com ou sem DM2⁶⁴.

6.3 ESTIMULADORES SOLÚVEIS DE GUANILATO CICLASE

Os estimuladores de sGC, como o vericiguat, ativam a sGC independentemente do NO, ligando-se ao lado não heme da enzima. Novos medicamentos direcionados à via de sinalização NO-sGC-cGMP têm sido relevantes para abordar o impacto da ativação neuro-hormonal⁶⁵. Foram realizados dois ensaios clínicos para avaliar o vericiguat. O estudo SOCRATES-REDUCED⁶⁶ demonstrou que o medicamento foi bem tolerado e que doses mais elevadas foram associadas a uma diminuição mais significativa nos níveis de NT-proBNP, enquanto no estudo VICTORIA⁶⁷, o vericiguat foi associado a um risco reduzido de hospitalização e morte por eventos cardiovasculares, mostrando-se promissor para pacientes com ICFeR.

7. USO DE DISPOSITIVOS

7.1 TERAPIA DE RESSINCRONIZAÇÃO CARDÍACA

A terapia de ressincronização cardíaca (TRC) envolve a implantação de eletrodos de estimulação nos ventrículos direito e esquerdo pelo seio coronário, que são programados para estimular em um intervalo que maximiza a sincronia. O maior benefício da TRC é em pacientes com complexo QRS largo (>150 milissegundos), morfologia de bloqueio de ramo esquerdo (BRE) e ritmo sinusal normal, embora a também possa ser considerada em pacientes com duração do QRS de 120 a 149 milissegundos ou morfologia sem BRE, dependendo de critérios adicionais, como classe funcional da NYHA, FEVE e etiologia da IC⁴⁹.

Ensaio clínico estabeleceram o benefício de morbidade e mortalidade da TRC em pacientes com ICFEr, incluindo o Cardiac Resynchronization in Heart Failure Trial (CARE-HF)⁶⁸, que constatou que a TRC reduziu a mortalidade por todas as causas em comparação com a terapia médica ideal durante um acompanhamento médio de 29,4 meses. A análise de subgrupo do ensaio Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial with Cardiac Resynchronization Therapy (MADIT-CRT)⁶⁹ verificou que a TRC reduziu a mortalidade por todas as causas ou a hospitalização por IC apenas em pacientes com duração do QRS de 150 milissegundos ou mais. A TRC, no entanto, não oferece nenhum benefício quando o complexo QRS é estreito, mesmo quando há dissincronia ventricular esquerda⁷⁰.

7.2 DESFIBRILADOR CARDÍACO IMPLANTÁVEL

A morte súbita cardíaca (MSC) é uma das principais causas de morte em pacientes com ICFEr, que podem ser elegíveis para um desfibrilador cardíaco implantável (CDI) para reduzir esse risco. Um dos estudos que mostram esse benefício em pacientes com cardiomiopatia isquêmica é o Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial II (MADIT II)⁷¹, que verificou que o CDI reduziu a mortalidade por todas as causas em comparação com a terapia médica ideal. A utilidade do implante de CDI em pacientes com cardiomiopatia não isquêmica foi avaliada no estudo Defibrillators in Non-Ischemic Cardiomyopathy Treatment Evaluation (DEFINITE)⁷², que identificou que o CDI reduziu a MSC, mas não o desfecho primário de mortalidade por todas as causas em comparação com a terapia médica ideal.

Por outro lado, dados do Sudden Cardiac Death in Heart Failure Trial (SCD-HeFT)⁷³ mostraram que a terapia com CDI reduziu a mortalidade por todas as causas, com reduções semelhantes entre pacientes com insuficiência cardíaca isquêmica (redução de 21%) e IC não isquêmica (redução de 27%). Embora dados recentes sugiram que pacientes com ICFEr

não isquêmica possam obter benefícios menos óbvios com a colocação do CDI, as recomendações das diretrizes ainda apoiam o uso de CDI nesta população⁷⁴.

7.3 REPARO TRANSCATETER DA VÁLVULA MITRAL

O reparo transcaterter da válvula mitral (tMVR) pode ser considerado para pacientes com ICFe e regurgitação mitral (RM) secundária grave. No estudo Cardiovascular Outcomes Assessment of the MitraClip Percutaneous Therapy for Heart Failure Patients with Functional Mitral Regurgitation (COAPT)⁷⁵, entre 614 pacientes com ICFe e regurgitação mitral grave, houve uma redução significativa no desfecho primário de hospitalização por IC e o desfecho secundário de mortalidade por todas as causas em pacientes tratados com tMVR em comparação com placebo. Essa constatação foi contestada pelo Percutaneous Repair with the MitraClip Device for Severe Functional/Secondary Mitral Regurgitation (MITRA-FR)⁷⁶, que observou que o tMVR não reduziu a mortalidade ou a hospitalização por IC em 1 ano.

7.4 MONITORES DE PRESSÃO ARTERIAL PULMONAR SEM FIO

Após a hospitalização por IC aguda, pacientes com sintomas persistentes de classe III da NYHA podem ser considerados para implantação de um monitor de pressão arterial pulmonar sem fio. No estudo CardioMEMS Heart Sensor Allowing Monitoring of Pressure to Improve Outcomes in NYHA Class III Heart Failure Patients (CHAMPION)⁷⁷, o dispositivo reduziu as hospitalizações por IC e houve uma redução estatisticamente não significativa na mortalidade durante um período médio de acompanhamento de 18 meses.

8. TRATAMENTO DE COMORBIDADES

Em um estudo, 40% dos pacientes com insuficiência cardíaca apresentavam pelo menos 5 comorbidades não cardiovasculares. A presença e o número de comorbidades muitas vezes complicam o tratamento e podem levar a um pior prognóstico⁷⁸.

8.1 DIABETES

Existem consenso recentes e diretrizes de prática clínica úteis sobre a otimização do tratamento de pacientes com IC e DM2⁷⁹⁻⁸¹. O tratamento de primeira linha do DM2 na IC deve incluir metformina e inibidores do SGLT2, considerando que o uso de saxagliptina ou tiazolidinedionas deve ser evitado, pois aumentam o risco de hospitalização por IC^{81,82}. Os agonistas do receptor de GLP-1 também podem ser considerados em pacientes com DM2 e IC, embora seja recomendada cautela em pacientes com ICFe

descompensada, devido a um aumento estatisticamente não significativo na hospitalização por IC^{81,83}.

8.2 FIBRILAÇÃO ATRIAL

A fibrilação atrial é um marcador prognóstico adverso na IC. Pacientes com ICFeR que desenvolvem fibrilação atrial devem iniciar anticoagulação oral, devido ao alto risco de acidente vascular cerebral (AVC) cardioembólico. Bloqueadores dos canais de cálcio devem ser evitados, pois são contraindicados. O controle do ritmo usando abordagens antiarrítmicas ou baseadas em cateter pode ser considerado, embora nenhum medicamento antiarrítmico tenha demonstrado benefício na mortalidade em pacientes com fibrilação atrial e ICFeR⁸⁴.

Uma estratégia antiarrítmica com ablação por cateter de fibrilação atrial paroxística ou persistente na ICFeR foi avaliada no estudo Catheter Ablation vs Standard Conventional Therapy in Patients with Left Ventricular Dysfunction and Atrial Fibrillation (CASTLE-AF)⁸⁵, que randomizou pacientes para ablação por cateter ou terapia médica (controle de frequência ou ritmo) e descobriu que a ablação por cateter reduziu a mortalidade por todas as causas, hospitalização por IC e morte cardiovascular de forma significativa.

A análise de subgrupo revelou uma interação significativa entre a duração da fibrilação atrial e a FEVE e o desfecho primário de morte ou hospitalização por IC, constatando que os pacientes com FEVE 25% tinham maior probabilidade de se beneficiar da ablação do que aqueles com FEVE de 25% ou menos. Pacientes com fibrilação atrial também tiveram maior probabilidade de se beneficiar do que aqueles com fibrilação atrial paroxística⁸⁵.

8.3 DISFUNÇÃO RENAL

O termo síndrome cardiorenal se refere à relação matizada e altamente interdependente entre o coração e os rins, em que a disfunção aguda ou crônica em um órgão pode induzir disfunção aguda ou crônica no outro. A doença renal crônica é altamente prevalente na ICFeR e está associada a morbidade e mortalidade significativas⁸⁶. A fisiopatologia da síndrome cardiorenal é complexa e pode ser causada por vários fatores, incluindo efeitos diretos de inibidores do sistema renina-angiotensina-aldosterona ou diuréticos e doença renal progressiva, podendo também significar progressão da disfunção cardíaca⁸⁷.

Embora o débito cardíaco inadequado, devido ao agravamento da função ventricular esquerda, possa causar o agravamento da função renal por meio da subperfusão e da ativação adicional do sistema renina-angiotensina-aldosterona e do sistema nervoso simpático, uma causa mais comum de síndrome cardiorenal é a retenção de líquidos e a hipertensão venosa renal⁸⁷.

Por isso, a avaliação cuidadosa do status do volume é necessária quando ocorre piora da função renal, pois o manejo ideal da situação pode envolver a intensificação dos diuréticos e não o contrário, um erro comum no tratamento desses pacientes. A abordagem à terapia diurética e ao manejo da resistência diurética na insuficiência cardíaca foi revisada em detalhes⁸⁸.

Os diuréticos recomendados para uso em pacientes com ICFer e doença renal crônica são os mesmos que para a população com IC em geral, embora a relação dose-resposta a curva é atenuada em pacientes com doença renal crônica, devido à secreção prejudicada de diuréticos no lúmen tubular. Isso pode ser superado pelo uso de doses mais altas de diuréticos de alça, embora o pico de excreção absoluta de sódio permaneça diminuído^{88,89}.

A meia-vida da furosemida é prolongada em pacientes com doença renal crônica., que aumenta seu potencial para causar surdez ou zumbido, especialmente quando são administradas doses muito grandes em bolus, que resultam em altas concentrações séricas. As meias-vidas da torsemida e da bumetanida são preservadas na doença renal crônica devido a diferenças no metabolismo da droga^{90,91}.

8.4 DOENÇA ARTERIAL CORONARIANA

Embora existam evidências constatando que a cirurgia de revascularização do miocárdio, além da terapia médica, melhora a mortalidade por todas as causas e a hospitalização cardiovascular em pacientes com ICFer na ausência de síndrome coronariana aguda, não há dados suficientes para recomendar favorável ou desfavoravelmente na doença coronariana percutânea⁹².

O ensaio Surgical Treatment for Ischemic Heart Failure (STICH)⁹³ randomizou 1.212 pacientes com cardiomiopatia isquêmica e FEVE menor ou igual a 35% para cirurgia de revascularização do miocárdio ou terapia médica ideal e descobriu que a revascularização cirúrgica não reduziu o desfecho primário de morte por todas as causas em um acompanhamento mediano de 56 meses, embora os dados de 10 anos tenham demonstrado posteriormente uma redução na mortalidade por todas as causas e na mortalidade cardiovascular com cirurgia de revascularização miocárdica, que teve um benefício de sobrevida mediana incremental de 18 meses⁹⁴.

9. REABILITAÇÃO CARDÍACA

A reabilitação cardíaca pode ser útil para melhorar a duração do exercício, a qualidade de vida relacionada à saúde e a mortalidade. O estudo Heart Failure: A Controlled Trial Investigating Outcomes of Exercise Training (HF-ACTION) descobriu que um programa de treinamento físico prescrito modestamente reduz eventos clínicos quando adicionados à terapia médica ideal. Após ajuste para variáveis prognósticas, o risco de mortalidade por

todas as causas e hospitalização foi 11% menor nos participantes de reabilitação cardíaca e a mortalidade cardiovascular e a hospitalização por IC foram reduzidas em 15%⁹⁵.

A reabilitação cardíaca foi segura, com nenhum risco excessivo de eventos adversos cardiovasculares ou hospitalização após o exercício. Além dos benefícios da terapia com exercícios, a participação em um programa de reabilitação cardíaca oferece oportunidades valiosas para vigilância contínua de sintomas e sinais vitais, titulação de medicamentos, educação do paciente e monitoramento de transtornos de humor⁹⁵.

10. PROGNÓSTICO

Embora tenham sido feitos progressos significativos no tratamento da ICFeR, a melhoria na sobrevivência parece estabilizar ao longo do tempo, apesar de uma lista crescente de terapias que demonstraram melhorar a sobrevivência em ensaios clínicos. Por exemplo, a taxa de mortalidade por insuficiência cardíaca em 5 anos diminuiu 24 a 33% entre os períodos de 1970-1974 a 1990-1994, mas a taxa de mortalidade por ICFeR permaneceu inalterada entre 1990-1999 e 2000-2009, enquanto o prognóstico permanece particularmente ruim após a hospitalização. A sobrevida em 5 anos após a hospitalização por ICFeR é de 24,7%^{13,96,97}.

A estimativa do prognóstico ajuda os pacientes e os médicos a se envolverem na tomada de decisões compartilhadas sobre o tipo e o momento apropriados da terapia, como a transição rápida para terapias avançadas. O prognóstico deve ser reavaliado a cada visita ao consultório e especialmente após eventos importantes, como hospitalização por IC^{98,99}.

Vários métodos estão disponíveis para estabelecer o prognóstico. Biomarcadores como o NT-proBNP são úteis para estabelecer o prognóstico longitudinal. Pacientes com baixas concentrações tendem a ter uma evolução mais benigna, com menos remodelamento ventricular esquerdo e menos eventos. Aqueles com baixas concentrações podem, portanto, merecer avaliação de acompanhamento ou exames de imagem menos agressivos. Além dos biomarcadores, os escores de risco prognóstico multivariáveis podem ser valiosos. Porém, a maioria dessas variáveis são apenas moderadamente precisas para prever mortalidade e hospitalizações por IC, auxiliando a decisão clínica para o prognóstico^{98,99}.

11. TERAPIAS AVANÇADAS E CUIDADOS PALIATIVOS

Os pacientes que pioram apesar da terapia médica ou uso de dispositivos podem seguir uma de duas trajetórias. Um pequeno grupo de pacientes pode ser elegível para suporte circulatório mecânico, de acordo com a classificação INTERMACS, e consideração de transplante cardíaco. A discussão precoce e o encaminhamento para avaliação especializada em um centro de transplante devem sempre ser considerados em um paciente

apropriado. As solicitações para encaminhamento incluem hospitalização frequente, agravamento dos sintomas, capacidade reduzida de tolerar a terapia médica e necessidade de suporte inotrópico¹⁰⁰.

Muitos pacientes com ICFer são idosos ou terão comorbidades que impedem a consideração de transplante cardíaco. Esses pacientes necessitam de bons cuidados paliativos para que ocorra uma autogestão contínua e apoiada. A experiência mostra que o envolvimento desses serviços em uma fase precoce do processo de prestação de cuidados pode ser altamente benéfico. Reconhecer a deterioração do paciente e desenvolver um plano de cuidados avançados apropriado deve ser a progressão natural dos cuidados para pacientes com esse perfil¹⁰¹.

REFERÊNCIAS

1. Schwinger RH. Pathophysiology of heart failure. *Cardiovasc Diagn Ther.* 2021;11:263-76.
2. Heidenreich PA, Bozkurt B, Aguilar D, et al. 2022 AHA/ACC/HFSA for the management of heart failure: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol.* 2022;79:e263-42.
3. Malik A, Brito D, Vaqar S, Chhabra L. *Congestive Heart Failure.* StatPearls Publishing, Treasure Island, FL. 2022.
4. Groenewegen A, Rutten FH, Mosterd A, Hoes AW. Epidemiology of heart failure. *Eur J Heart Fail.* 2020;22:1342-56.
5. Miric D, Barac A, Capkun V, Bakovic D. Right ventricular free wall strain in acutely decompensated heart failure patients with ischemic and non-ischemic cardiomyopathy. *Echocardiography.* 2021;38:1747-53.
6. Kosaraju A, Goyal A, Grigorova Y, Makaryus AN. *Left Ventricular Ejection Fraction.* StatPearls Publishing, Treasure Island, FL. 2022.
7. Schirone L, Forte M, Palmerio S, et al. A review of the molecular mechanisms underlying the development and progression of cardiac remodeling. *Oxid Med Cell Longev.* 2017;2017:3920195.
8. Mishra PK, Adameova A, Hill JA, et al. Guidelines for evaluating myocardial cell death. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2019;317:H891-922.
9. Ge Z, Li A, McNamara J, Dos Remedios C, Lal S. Pathogenesis and pathophysiology of heart failure with reduced ejection fraction: translation to human studies. *Heart Fail Rev.* 2019;24:743-58.

10. Hartupee J, Mann DL. Neurohormonal activation in heart failure with reduced ejection fraction. *Nat Rev Cardiol*. 2017;14:30-8.
11. Fonarow GC, Yancy CW, Hernandez AF, Peterson ED, Spertus JA, Heidenreich PA. Potential impact of optimal implementation of evidence-based heart failure therapies on mortality. *Am Heart J*. 2011;161:1024-30.e3.
12. Mentzer G, Hsich EM. Heart failure with reduced ejection fraction in women: epidemiology, outcomes, and treatment. *Heart Fail Clin*. 2019;15:19-27.
13. Shah KS, Xu H, Matsouaka RA, et al. Heart failure with preserved, borderline, and reduced ejection fraction: 5-year outcomes. *J Am Coll Cardiol*. 2017;70:2476-86.
14. Benjamin EJ, et al. Heart disease and stroke statistics — 2017 update: a report from the American Heart Association. *Circulation*. 2017;135:e146–e603.
15. Dickstein K, et al. ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008: the Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2008 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association of the ESC (HFA) and endorsed by the European Society of Intensive Care Medicine (ESICM). *Eur Heart J*. 2008;29:2388–2442.
16. Weiwei C, et al. Outline of the report on cardiovascular diseases in China, 2014. *Eur Heart J Suppl*. 2016;18:F2–F11.
17. Huffman MD, Prabhakaran D. Heart failure: epidemiology and prevention in India. *Natl Med J India*. 2010;23:283–288.
18. Okamoto H, Kitabatake A. The epidemiology of heart failure in Japan [Japanese]. *Nihon Rinsho*. 2003;61:709–714.
19. Shiba N, et al. Trend of westernization of etiology and clinical characteristics of heart failure patients in Japan — first report from the CHART 2 study. *Circ J*. 2011;75:823–833.
20. Damasceno A, et al. The causes, treatment, and outcome of acute heart failure in 1006 Africans from 9 countries. *Arch Intern Med*. 2012;172:1386–1394.

21. Dokainish H, 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:e665–e672.
22. Levy D, et al. Long-term trends in the incidence of and survival with heart failure. *N Engl J Med*. 2002;347:1397–1402.
23. Roger VL, et al. Trends in heart failure incidence and survival in a community-based population. *JAMA*. 2004;292:344–350.
24. Barker WH, Mullooly JP, Getchell W. Changing incidence and survival for heart failure in a well-defined older population, 1970–1974 and 1990–1994. *Circulation*. 2006;113:799–805.
25. Lloyd-Jones DM, et al. Lifetime risk for developing congestive heart failure: the Framingham Heart Study. *Circulation*. 2002;106:3068–3072.
26. Krumholz HM. Readmission after hospitalization for congestive heart failure among Medicare beneficiaries. *Arch Intern Med*. 1997;157:99–104.
27. Giamouzis G, et al. Hospitalization epidemic in patients with heart failure: risk factors, risk prediction, knowledge gaps, and future directions. *J Card Fail*. 2011;17:54–75.
28. Ross JS, et al. Recent national trends in readmission rates after heart failure hospitalization. *Circ Heart Fail*. 2010;3:97–103.
29. Roger VL. Epidemiology of heart failure. *Circ Res*. 2013;113:646–659.
30. Callender T, et al. Heart failure care in low- and middle-income countries: a systematic review and meta-analysis. *PLoS Med*. 2014;11:e1001699.
31. Bui AL, Horwich TB, Fonarow GC. Epidemiology and risk profile of heart failure. *Nat Rev Cardiol*. 2010;8:30–41.
32. Ho JE, et al. Predicting heart failure with preserved and reduced ejection fraction: the International Collaboration on Heart Failure Subtypes. *Circ Heart Fail*. 2016;9:e003116.
33. McMurray JJV, et al. ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012: the Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J*. 2012;33:1787–1847.

34. Levy D, Larson MG, Vasan RS, Kannel WB, Ho KK. The progression from hypertension to congestive heart failure. *JAMA*. 1996;275:1557–1562.
35. Bloom MW, et al. Cancer therapy-related cardiac dysfunction and heart failure: part 1: definitions, pathophysiology, risk factors, and imaging. *Circ Heart Fail*. 2016;9:e002661.
36. Mazurek JA, Jessup M. Understanding heart failure. *Heart Fail Clin*. 2017;13:1–19.
37. Page RL, et al. Drugs that may cause or exacerbate heart failure. *Circulation*. 2016;134:e32–e69.
38. Gaggin HK, Dec GW. in Hurst's *The Heart: 50th Anniversary*. McGraw-Hill. 2017.
39. Kalogeropoulos AP, et al. Characteristics and outcomes of adult outpatients with heart failure and improved or recovered ejection fraction. *JAMA Cardiol*. 2016;1:510–518.
40. Hartupee J, Mann DL. Neurohormonal activation in heart failure with reduced ejection fraction. *Nat Rev Cardiol*. 2016;14:30–38.
41. Díez J. Chronic heart failure as a state of reduced effectiveness of the natriuretic peptide system: implications for therapy. *Eur J Heart Fail*. 2017;19:167–176.
42. Prabhu SD, Frangogiannis NG. The biological basis for cardiac repair after myocardial infarction. *Circ Res*. 2016;119:91–112.
43. Sekaran NK, Crowley AL, de Souza FR, Resende ES, Rao SV. The role for cardiovascular remodeling in cardiovascular outcomes. *Curr Atheroscler Rep*. 2017;19:23.
44. Thibodeau JT, Turer AT, Gualano SK, et al. Characterization of a novel symptom of advanced heart failure: bendopnea. *JACC Heart Fail*. 2014;2(1):24-31.
45. Selvaraj S, Claggett B, Pozzi A, et al. Prognostic implications of congestion on physical examination among contemporary patients with heart failure and reduced ejection fraction: PARADIGM-HF. *Circulation*. 2019;140(17):1369-1379.
46. Collins SP, Lindsell CJ, Storrow AB, Abraham WT; ADHERE Scientific Advisory Committee, Investigators and Study Group. Prevalence of negative

chest radiography results in the emergency department patient with decompensated heart failure. *Ann Emerg Med.* 2006;47(1):13-18.

47. Mueller-Lenke N, Rudez J, Staub D, et al. Use of chest radiography in the emergency diagnosis of acute congestive heart failure. *Heart.* 2006;92(5):695-696.

48. Mahdyoon H, Klein R, Eyer W, Lakier JB, Chakko SC, Gheorghide M. Radiographic pulmonary congestion in end-stage congestive heart failure. *Am J Cardiol.* 1989;63(9):625-627.

49. Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, et al. 2017 ACC/AHA/HFSA focused update of the 2013 ACCF/AHA Guideline for the Management of Heart Failure: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Failure Society of America. *Circulation.* 2017;136(6):e137-e161.

50. Maggioni AP, Dahlström U, Filippatos G, et al; Heart Failure Association of the European Society of Cardiology (HFA). EURObservational Research Programme: regional differences and 1-year follow-up results of the Heart Failure Pilot Survey (ESC-HF Pilot). *Eur J Heart Fail.* 2013;15(7):808-817.

51. Solomon SD, Claggett B, Packer M, et al. Efficacy of sacubitril/valsartan relative to a prior decompensation: the PARADIGM-HF trial. *JACC Heart Fail.* 2016;4:816-22.

52. Hubers SA, Brown NJ. Combined angiotensin receptor antagonism and neprilysin inhibition. *Circulation.* 2016;133:1115-24.

53. Sauer AJ, Cole R, Jensen BC, Pal J, Sharma N, Yehya A, Vader J. Practical guidance on the use of sacubitril/valsartan for heart failure. *Heart Fail Rev.* 2019;24:167-76.

54. McMurray JJ, Packer M, Desai AS, et al. Angiotensin-neprilysin inhibition versus enalapril in heart failure. *N Engl J Med.* 2014;371:993-1004.

55. Pascual-Figal D, Bayés-Genis A, Beltrán-Troncoso P, et al. Sacubitril-valsartan, clinical benefits and related mechanisms of action in heart failure with reduced ejection fraction. A review. *Front Cardiovasc Med.* 2021;8:754499.

56. Desai AS, McMurray JJ, Packer M, et al. Effect of the angiotensin-receptor-neprilysin inhibitor LCZ696 compared with enalapril on mode of death in heart failure patients. *Eur Heart J.* 2015;36:1990-7.

57. de Diego C, González-Torres L, Núñez JM, et al. Effects of angiotensin-neprilysin inhibition compared to angiotensin inhibition on ventricular arrhythmias in reduced ejection fraction patients under continuous remote monitoring of implantable defibrillator devices. *Heart Rhythm*. 2018;15:395-402.
58. Packer M, Claggett B, Lefkowitz MP, McMurray JJ, Rouleau JL, Solomon SD, Zile MR. Effect of neprilysin inhibition on renal function in patients with type 2 diabetes and chronic heart failure who are receiving target doses of inhibitors of the renin-angiotensin system: a secondary analysis of the PARADIGM-HF trial. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2018;6:547-54.
59. Damman K, Gori M, Claggett B, et al. Renal effects and associated outcomes during angiotensin-neprilysin inhibition in heart failure. *JACC Heart Fail*. 2018; 6:489-98.
60. Velazquez EJ, Morrow DA, DeVore AD, et al. Angiotensin-neprilysin inhibition in acute decompensated heart failure. *N Engl J Med*. 2019;380:539-48.
61. Scheen AJ. Pharmacodynamics, efficacy and safety of sodium-glucose co-transporter type 2 (SGLT2) inhibitors for the treatment of type 2 diabetes mellitus. *Drugs*. 2015;75:33-59.
62. Cowie MR, Fisher M. SGLT2 inhibitors: mechanisms of cardiovascular benefit beyond glycaemic control. *Nat Rev Cardiol*. 2020;17:761-72.
63. Rao S. Use of sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors in clinical practice for heart failure prevention and treatment: beyond type 2 diabetes. A narrative review. *Adv Ther*. 2022;39:845-61.
64. Tomasoni D, Fonarow GC, Adamo M, et al. Sodium-glucose co-transporter 2 inhibitors as an early, first-line therapy in patients with heart failure and reduced ejection fraction. *Eur J Heart Fail*. 2022;24:431-41.
65. Horst BG, Marletta MA. Physiological activation and deactivation of soluble guanylate cyclase. *Nitric Oxide*. 2018;77:65-74.
66. Gheorghiade M, Greene SJ, Butler J, et al. Effect of vericiguat, a soluble guanylate cyclase stimulator, on natriuretic peptide levels in patients with worsening chronic heart failure and reduced ejection fraction: the SOCRATES-REDUCED randomized trial. *JAMA*. 2015;314:2251-62.
67. Armstrong PW, Pieske B, Anstrom KJ, et al. Vericiguat in patients with heart failure and reduced ejection fraction. *N Engl J Med*. 2020;382:1883-93.

68. Cleland JGF, Daubert J-C, Erdmann E, et al; Cardiac Resynchronization-Heart Failure (CARE-HF) Study Investigators. The effect of cardiac resynchronization on morbidity and mortality in heart failure. *N Engl J Med.* 2005;352(15):1539-1549.
69. Moss AJ, HallWJ, Cannom DS, et al; MADIT-CRT Trial Investigators. Cardiac-resynchronization therapy for the prevention of heart-failure events. *N Engl J Med.* 2009;361(14):1329-1338.
70. Ruschitzka F, AbrahamWT, Singh JP, et al; EchoCRT Study Group. Cardiac-resynchronization therapy in heart failure with a narrow QRS complex. *N Engl J Med.* 2013;369(15):1395-1405.
71. Moss AJ, ZarebaW, HallWJ, et al; Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial II Investigators. Prophylactic implantation of a defibrillator in patients with myocardial infarction and reduced ejection fraction. *N Engl J Med.* 2002; 346(12):877-883.
72. Kadish A, Dyer A, Daubert JP, et al; Defibrillators in Non-Ischemic Cardiomyopathy Treatment Evaluation (DEFINITE) Investigators. Prophylactic defibrillator implantation in patients with nonischemic dilated cardiomyopathy. *N Engl J Med.* 2004;350(21):2151-2158.
73. Bardy GH, Lee KL, Mark DB, et al; Sudden Cardiac Death in Heart Failure Trial (SCD-HeFT) Investigators. Amiodarone or an implantable cardioverter-defibrillator for congestive heart failure. *N Engl J Med.* 2005;352(3):225-237.
74. Køber L, Thune JJ, Nielsen JC, et al; DANISH Investigators. Defibrillator implantation in patients with nonischemic systolic heart failure. *N Engl J Med.* 2016;375(13):1221-1230.
75. Stone GW, Lindenfeld J, AbrahamWT, et al; COAPT Investigators. Transcatheter Mitral-valve repair in patients with heart failure. *N Engl J Med.* 2018;379(24):2307-2318.
76. Obadia J-F, Messika-Zeitoun D, Leurent G, et al; MITRA-FR Investigators. Percutaneous repair or medical treatment for secondary mitral regurgitation. *N Engl J Med.* 2018;379(24):2297-2306.
77. Givertz MM, Stevenson LW, CostanzoMR, et al; CHAMPION Trial Investigators. Pulmonary artery pressure-guided management of patients with heart failure and reduced ejection fraction. *J Am Coll Cardiol.* 2017;70(15):1875-1886.

78. Braunstein JB, Anderson GF, Gerstenblith G, et al. Noncardiac comorbidity increases preventable hospitalizations and mortality among Medicare beneficiaries with chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol.* 2003;42(7):1226-1233.
79. Das SR, Everett BM, Birtcher KK, et al. 2018 ACC expert consensus decision pathway on novel therapies for cardiovascular risk reduction in patients with type 2 diabetes and atherosclerotic cardiovascular disease: a report of the American College of Cardiology Task Force on Expert Consensus Decision Pathways. *J Am Coll Cardiol.* 2018;72(24):3200-3223.
80. Dunlay SM, Givertz MM, Aguilar D, et al; American Heart Association Heart Failure and Transplantation Committee of the Council on Clinical Cardiology; Council on Cardiovascular and Stroke Nursing; and the Heart Failure Society of America. Type 2 diabetes mellitus and heart failure: a scientific statement from the American Heart Association and the Heart Failure Society of America: this statement does not represent an update of the 2017 ACC/AHA/HFSA heart failure guideline update. *Circulation.* 2019;140(7):e294-e324.
81. Cosentino F, Grant PJ, Aboyans V, et al; ESC Scientific Document Group. 2019 ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD. *Eur Heart J.* 2020;41(2):255-323.
82. Scirica BM, Bhatt DL, Braunwald E, et al; SAVOR-TIMI 53 Steering Committee and Investigators. Saxagliptin and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med.* 2013;369(14):1317-1326.
83. Margulies KB, Hernandez AF, Redfield MM, et al; NHLBI Heart Failure Clinical Research Network. Effects of liraglutide on clinical stability among patients with advanced heart failure and reduced ejection fraction: a randomized clinical trial. *JAMA.* 2016;316(5):500-508.
84. Mamas MA, Caldwell JC, Chacko S, Garratt CJ, Fath-Ordoubadi F, Neyses L. A meta-analysis of the prognostic significance of atrial fibrillation in chronic heart failure. *Eur J Heart Fail.* 2009;11(7): 676-683.
85. Marrouche NF, Brachmann J, Andresen D, et al; CASTLE-AF Investigators. Catheter ablation for atrial fibrillation with heart failure. *N Engl J Med.* 2018;378(5):417-427.
86. Löfman I, Szummer K, Dahlström U, Jernberg T, Lund LH. Associations with and prognostic impact of chronic kidney disease in heart failure with preserved, mid-range, and reduced ejection fraction. *Eur J Heart Fail.* 2017;19(12):1606-1614.

87. Rangaswami J, Bhalla V, Blair JEA, et al; American Heart Association Council on the Kidney in Cardiovascular Disease and Council on Clinical Cardiology. Cardiorenal syndrome: classification, pathophysiology, diagnosis, and treatment strategies: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2019;139(16):e840-e878.
88. Felker GM, Ellison DH, Mullens W, Cox ZL, Testani JM. Diuretic therapy for patients with heart failure: JACC state-of-the-art review. *J Am Coll Cardiol*. 2020;75(10):1178-1195.
89. Wu W, Bush KT, Nigam SK. Key Role for the organic anion transporters, OAT1 and OAT3, in the in vivo handling of uremic toxins and solutes. *Sci Rep*. 2017;7(1):4939.
90. Brater DC. Disposition and response to bumetanide and furosemide. *Am J Cardiol*. 1986;57 (2):20A-25A.
91. Dormans TP, van Meyel JJ, Gerlag PG, Tan Y, Russel FG, Smits P. Diuretic efficacy of high dose furosemide in severe heart failure: bolus injection versus continuous infusion. *J Am Coll Cardiol*. 1996; 28(2):376-382.
92. Perera D, Clayton T, Petrie MC, et al; REVIVED investigators. Percutaneous revascularization for ischemic ventricular dysfunction: rationale and design of the REVIVED-BCIS2 trial: percutaneous coronary intervention for ischemic cardiomyopathy. *JACC Heart Fail*. 2018;6(6):517-526.
93. Velazquez EJ, Lee KL, Deja MA, et al; STICH Investigators. Coronary-artery bypass surgery in patients with left ventricular dysfunction. *N Engl J Med*. 2011;364(17):1607-1616.
94. Velazquez EJ, Lee KL, Jones RH, et al; STICHES Investigators. Coronary-artery bypass surgery in patients with ischemic cardiomyopathy. *N Engl J Med*. 2016;374(16):1511-1520.
95. O'Connor CM, Whellan DJ, Lee KL, et al; HF-ACTION Investigators. Efficacy and safety of exercise training in patients with chronic heart failure: HF-ACTION randomized controlled trial. *JAMA*. 2009;301(14):1439-1450.
96. Barker WH, Mullooly JP, Getchell W. Changing incidence and survival for heart failure in a well-defined older population, 1970-1974 and 1990-1994. *Circulation*. 2006;113(6):799-805.

97. Tsao CW, Lyass A, Enserro D, et al. Temporal trends in the incidence of and mortality associated with heart failure with preserved and reduced ejection fraction. *JACC Heart Fail.* 2018;6(8):678-685.
98. Ouwerkerk W, Voors AA, Zwinderman AH. Factors influencing the predictive power of models for predicting mortality and/or heart failure hospitalization in patients with heart failure. *JACC Heart Fail.* 2014;2(5):429-436.
99. Rahimi K, Bennett D, Conrad N, et al. Risk prediction in patients with heart failure: a systematic review and analysis. *JACC Heart Fail.* 2014;2(5):440-446.
100. Banner NR, Bonser RS, Clark AL, et al. UK guidelines for referral and assessment of adults for heart transplantation. *Heart.* 2011;97:1520–7.
101. McIlvennan CK, Allen LA. Palliative care in patients with heart failure. *BMJ.* 2016;353:i1010.

CAPÍTULO 23

A INTERAÇÃO COMPLEXA ENTRE O DIAGNÓSTICO DE DOENÇA AUTOIMUNE E O RISCO DE COMPROMETIMENTO CARDIOVASCULAR

Carla Cecília Leite;
Carmen Lucia Ferrer Carneiro;
Clovis Ruben Monteiro Bona;
Felipe dos Santos Silva;
Hilton Luiz Moreira Dias Junior;
Oziel de Sousa e Sousa;
Tullyo Mychel Fernandes Ramos;
Victor Ramires Reynaux Borba

RESUMO

As doenças autoimunes (DA) representam um amplo espectro de condições crônicas que podem afetar órgãos-alvo específicos ou múltiplos sistemas, com um impacto significativo na qualidade de vida. Essas condições apresentam mecanismos comuns, incluindo fatores genéticos, disparidade de gênero, gatilhos ambientais, anormalidades fisiopatológicas e certos subfenótipos. A aterosclerose (AT) já foi considerada uma doença degenerativa consequente do envelhecimento. No entanto, estudos publicados nas últimas décadas mostraram que a AT não é degenerativa ou inevitável, mas sim uma doença autoimune inflamatória associada a fatores infecciosos e inflamatórios. É caracterizada por alteração do metabolismo das lipoproteínas, que leva à ativação do sistema imunológico e proliferação de células musculares lisas, estreitamento de artérias e formação de ateroma. Foi proposto que mecanismos imunológicos humorais e celulares participam do aparecimento e/ou progressão de lesões ateromatosas. Nos últimos anos, pesquisas abordaram o contexto imunológico da AT, que partilha várias vias autoimunes, e pode ser identificada em muitas DA. Desde então, a relação de DA e doenças cardíacas vem sendo estabelecida, representando mais um marco na complexidade característica da autoimunidade.

PALAVRAS-CHAVE: Doenças autoimunes, Autoimunidade, Aterosclerose, Inflamação, Doenças cardiovasculares

1. INTRODUÇÃO

As doenças autoimunes (DA) são síndromes inflamatórias que comumente envolvem múltiplas estruturas e órgãos. O envolvimento cardíaco é prevalente e está associado a elevadas taxas de morbidade e mortalidade cardiovascular. Nas últimas décadas, a prevalência de DA aumentou de forma significativa, devido à melhoria da detecção e vigilância, afetando aproximadamente 7,6 a 9,4% da população mundial¹⁻³.

A frequência das manifestações cardíacas em diversas DA sistêmicas permanece incerta e varia de acordo com os métodos diagnósticos utilizados e da seleção do paciente. Os avanços nas tecnologias de imagem e a maior acessibilidade aos diagnósticos por imagem levaram à identificação de uma maior frequência de anormalidades cardíacas em pacientes com DA sistêmicas em comparação com estudos de autópsia anteriores¹⁻³.

O coração pode ser afetado diretamente pelas DA, resultando em danos às suas estruturas, ou pode ser indiretamente envolvido por meio de inflamação crônica, danos a outros órgãos ou uso de medicamentos para o manejo da doença de base. Os mecanismos subjacentes ao envolvimento patológico do coração não são totalmente compreendidos, mas envolvem vários processos. Nos casos de envolvimento cardíaco primário, o comprometimento das estruturas cardíacas é atribuído ao infiltrado inflamatório, à deposição de imunocomplexos e à subsequente ativação do sistema complemento⁴.

A inflamação crônica, por outro lado, leva a processos ateroscleróticos acelerados e à regulação positiva das moléculas de adesão endotelial, promovendo um ambiente pró-trombótico. Além disso, a inflamação persistente gera estresse oxidativo e aumenta a atividade dos fibroblastos, resultando na deposição de colágeno e fibrose intersticial no miocárdio⁴. As manifestações clínicas precoces de dano cardíaco são, muitas vezes, insidiosas ou inespecíficas e, quando os sintomas se manifestam, o dano cardíaco é grave e irreversível⁵.

2. DOENÇAS AUTOIMUNES

As doenças autoimunes são um grupo diversificado de condições, caracterizadas por distúrbios imunológicos que causam reatividade aberrante das células B e T aos constituintes normais do hospedeiro. Estas doenças podem envolver essencialmente qualquer sistema orgânico e afetar indivíduos de qualquer idade, com uma prevalência muito maior entre as mulheres⁶.

Embora certos mecanismos unam essas condições em uma única categoria, as manifestações clínicas da DA são altamente variadas. Essas manifestações variam desde falência aguda de órgãos com risco de vida até anormalidades laboratoriais sutis que podem facilmente passar despercebidas. Clinicamente, as DA podem ser restritas no padrão de

envolvimento de órgãos (órgão-específico) ou generalizadas (sistêmicas ou não-órgão-específicas)⁶.

A diversidade das DA é impressionante e desafia toda a comunidade médica. Para o profissional de saúde, o desafio é obter um diagnóstico para um paciente que apresenta sinais e sintomas preocupantes, que podem surgir de uma variedade de etiologias, cada uma das quais pode exigir uma abordagem de tratamento distinta e, muitas vezes, divergente. Para os pesquisadores, o desafio é explicar o papel da autorreatividade em uma síndrome clínica e determinar se essa autorreatividade é essencial ou meramente incidental, enquanto para o sistema de saúde, o desafio consiste em desenvolver estratégias custo-efetivas para o diagnóstico e tratamento precoces e, de forma otimizada, para a prevenção⁶.

2.1 CRITÉRIOS PARA DOENÇAS AUTOIMUNES

Como as DA são clinicamente heterogêneas, é necessária uma busca concertada pela autorreatividade aberrante das células B e T para identificar as condições nas quais os mecanismos autoimunes conduzem a patogênese e determinam o resultado. Um conjunto de critérios clínicos e laboratoriais fornece uma estrutura para orientar essas investigações⁶.

2.1.1 Achados clínicos e laboratoriais

A autoimunidade pode ocorrer na ausência de sinais e sintomas de doença. Nesse caso, apenas alguns pacientes que apresentam autorreatividade aberrante de células B e/ou T desenvolverão manifestações clínicas de qualquer tipo. A elucidação da doença autoimune requer, portanto, uma compreensão não apenas dos processos subjacentes ao desenvolvimento da autoimunidade – definida pela presença de autorreatividade das células B e/ou T –, mas também da transição para a doença real com achados clínicos característicos⁷.

Conforme indicado pela diversidade de doenças classificadas como autoimunes, nenhum conjunto simples ou uniforme de sinais e sintomas significa uma etiologia autoimune. Uma doença autoimune, portanto, pode apresentar manifestações capazes de resultar de muitos processos patológicos diferentes. No campo da nefrologia, por exemplo, as glomerulonefrites surgem de diversos processos, incluindo autoimunidade e infecção⁸.

As manifestações clínicas, assim como os achados da biópsia renal, podem ser semelhantes, independentemente da etiologia. A determinação da autoimunidade subjacente requer, nesse caso, testes laboratoriais adjuvantes, sendo a medição de autoanticorpos a modalidade mais comum e informativa atualmente disponível. Embora as células T sejam críticas em muitas DA, os ensaios de autorreatividade das células T são desafiadores e

não são realizados rotineiramente, levando à importância dos autoanticorpos nesse cenário⁸.

Os testes laboratoriais para DA utilizam ensaios bem validados para estabelecer a presença de autoanticorpos. Embora muitas doenças renais tenham sido consideradas de origem autoimune, em alguns casos, a identificação do alvo da autorreatividade só aconteceu recentemente. Na nefropatia membranosa, os autoanticorpos para o receptor 1 da fosfolipase A2 do tipo M (PLA2R), por exemplo, foram descritos pela primeira vez em 2009⁹, enquanto anticorpos para o domínio da trombospondina tipo 1 contendo 7a (THSD7A) foram descritos em 2014 e antígenos adicionais foram identificados nos anos subsequentes¹⁰. Em algumas condições, a identificação de antígenos alvo está apenas começando, a exemplo da demonstração de autoanticorpos contra nefrina em um subconjunto de pacientes com doença de lesão mínima¹¹.

A determinação de que uma doença é autoimune envolve critérios semelhantes aos postulados de Koch para doenças infecciosas e às vezes são denominados postulados de Witebsky. Especificamente, essa determinação requer a presença de células B ou células T autorreativas no sangue do paciente; indução da doença por transferência de células ou anticorpos para animais experimentais; passagem transplacentária da doença; demonstração de fisiopatologia característica em modelo in vitro ou animal; e demonstração de autorreatividade, como, por exemplo, a presença de complexos imunes no local da lesão. Porém, muitas doenças consideradas autoimunes não atendem totalmente a esses critérios¹².

Na ausência de resultados serológicos característicos, a classificação de uma doença em termos da sua etiologia pode ser incerta e conduzir a uma terminologia inespecífica, como doença inflamatória; doença imunomediada ou autoimunidade seronegativa. Uma vez encontrados autoanticorpos, a doença pode ser reclassificada e sua etiologia melhor estabelecida. A classificação de uma doença como autoimune, porém, não significa que os autoanticorpos mediem as manifestações clínicas. Estudos adicionais são necessários para mostrar que o autoanticorpo induz patologia. Além disso, os autoanticorpos podem ser apenas um elemento na fisiopatologia porque as células T, os neutrófilos e os macrófagos também podem mediar a inflamação e o dano tecidual¹².

2.2 CONTRIBUIÇÃO GENÉTICA

Embora explorar a arquitetura genética da autoimunidade seja uma tarefa enorme, um aumento no número de pacientes inscritos em estudos e de marcadores genéticos testados permitiu identificar genes que conferem apenas um risco limitado de doença¹³. Estudos demonstraram que os mesmos genes podem aumentar o risco de diferentes DA, consistente com uma propensão subjacente à autorreatividade. Os estudos genéticos também podem fornecer uma perspectiva sobre os mecanismos das doenças. Apesar

de a doença neuromielite óptica ser clinicamente semelhante à esclerose múltipla, por exemplo, ela é geneticamente mais semelhante ao lúpus eritematoso sistêmico (LES). A neuromielite óptica é caracterizada por autoanticorpos contra a proteína aquaporina 4 que levam a manifestações como cegueira ou paralisia de membros¹⁴.

Várias conclusões importantes surgiram de estudos genéticos. Primeiramente, é que muitos genes contribuem para uma predisposição à autoimunidade. Para doenças como artrite reumatoide (AR), LES e diabetes mellitus tipo 1 (DM1), mais de 100 loci genéticos diferentes podem conferir risco. Variações na região do MHC geralmente conferem o maior risco, embora o desequilíbrio de ligação entre os genes nessa região possa aumentar a magnitude desse efeito. Para outros genes, a contribuição de cada locus é menor, sendo comum um risco relativo da ordem de 1,2. O número de genes identificados sugere ainda que a suscetibilidade à doença é multigênica, com um conjunto de genes que afetam processos como apresentação de antígenos, quimiotaxia ou sinalização de células B e T¹⁵.

Uma segunda conclusão importante é que as variantes genéticas em geral não afetam as sequências codificantes das proteínas^{16,17}. Em vez disso, as variantes associadas a DA parecem regular o nível de expressão genética que poderia influenciar, por exemplo, os efeitos a jusante da estimulação de citocinas, não apenas na magnitude da resposta inflamatória, mas também no que diz respeito à sua capacidade de induzir danos diretos a células-alvo, como as células beta do pâncreas¹⁸.

Embora um locus candidato possa estar próximo de um gene estrutural envolvido na capacidade de resposta imunitária, muitas vezes não é possível determinar se existe uma ligação causal. Padrões de transcrição genética, assim como alterações epigenéticas em tipos de células individuais podem fornecer informações adicionais¹⁹. Nesse sentido, fatores epigenéticos podem modificar a expressão de genes que predispõem à autoimunidade, fortalecendo a relevância desses genes na patogênese da doença^{20,21}.

Esses estudos também identificaram os papéis dos genes associados a diferentes DA. Por exemplo, estudos demonstraram uma contribuição do PTPN22 para diversas doenças diferentes, como artrite reumatoide, LES e/ou DM1, nas quais representa um dos genes de suscetibilidade mais fortes, além dos genes da região do MHC. O PTPN22 codifica o não receptor de tirosina fosfatase tipo 2, uma enzima que pode remover grupos fosfato de proteínas reguladoras que determinam a sinalização celular^{22,23}. No caso da variante Arg620Trp, que predispõe à autoimunidade, o aumento da atividade da fosfatase pode aumentar a sinalização do receptor de células T ou do receptor de células B, afetando a tolerância e promovendo a autorreatividade. A situação não é simples, pois a biologia do PTPN22 é complexa. Sua proteína codificada é expressa em diferentes tipos de células linfoides e mieloides e participa de diversas interações distintas que afetam a capacidade de resposta imunológica. Além

disso, os polimorfismos do PTPN22 também podem diminuir o risco de algumas doenças inflamatórias, como a doença de Crohn, sem afetar outras²⁴.

Embora os polimorfismos genéticos possam afetar a função das células imunitárias ou o reconhecimento de antígenos, variantes de genes que codificam antígenos também podem afetar a suscetibilidade a doenças²⁵. Na nefropatia membranosa, por exemplo, os genes tanto na região HLA como no locus PLA2R1 representam os principais determinantes genéticos desta doença. Porém, essa doença é incomum, pois somente quatro loci são responsáveis pela maior parte do seu risco genético²⁶.

2.3 HISTÓRICO FAMILIAR

Estudos genéticos também identificaram a ascendência como um importante determinante de doenças, embora, em algumas regiões do mundo, o status socioeconômico possa complicar a avaliação deste impacto. No LES, por exemplo, os pacientes de ascendência africana apresentam doença renal mais grave do que os pacientes de outras ascendências, assim como produção mais abundante de autoanticorpos, como exemplificado por níveis mais elevados de anticorpos contra proteínas de ligação ao RNA²⁷.

Os grupos ancestrais também podem diferir na variedade de distúrbios imunológicos celulares demonstráveis no sangue periférico. Embora as variantes genéticas possam influenciar a expressão de células mieloides em europeus americanos com LES, em pacientes de ascendência africana, as variantes genéticas podem estar associadas a alterações funcionais nas células B, além de outros processos biológicos, como o estresse celular²⁸⁻³⁰. As variantes genéticas também podem afetar o resultado da doença e a resposta a certos agentes terapêuticos^{31,32}.

Uma vez que os genes para a autoimunidade provavelmente evoluíram para a defesa contra a infecção, as diferenças nas infecções endêmicas em qualquer local podem levar à seleção de variantes genéticas que afetam o risco ou o resultado da doença. Variantes de APOL1 (que codifica a apolipoproteína L1) são um exemplo chave dessa seleção. Embora as variantes do APOL1 não estejam associadas ao LES em si, elas estão relacionadas a piores resultados em pacientes com nefrite lúpica de ascendência africana. O papel do APOL1 na defesa contra a tripanossomíase pode ter mantido a presença de alelos de risco em algumas populações, apesar da sua associação com o risco de doença renal³³.

Os estudos atuais podem explicar apenas parte da herdabilidade das doenças autoimunes, pois variantes raras que aumentam o risco da doença podem não ser detectadas pelas abordagens analíticas atuais. No futuro, a sequenciação completa dos genomas dos pacientes afetados irá provavelmente identificar variantes adicionais que aumentam o risco da doença e, assim, reduzir a herdabilidade³³.

3. A RELAÇÃO ENTRE DOENÇAS AUTOIMUNES E DOENÇAS CARDÍACAS

As manifestações clínicas dos danos cardíacos nas DA são complexas. O mecanismo do dano cardíaco não é claro, sendo relacionado a uma combinação de distúrbios regulatórios autoimunes e inflamação crônica. A deposição de complexos imunes em diferentes áreas do coração pode causar reações inflamatórias autoimunes e ativar o sistema complemento do corpo³⁴. O estresse oxidativo causado pela inflamação persistente, juntamente com o aumento da atividade dos fibroblastos induzido por citocinas, pode levar à deposição de colágeno no miocárdio e à fibrose intersticial do miocárdio³⁵.

Além disso, a inflamação crônica resulta em acumulação de monócitos no sangue e promove a regulação positiva de moléculas de adesão intercelular, a liberação de citocinas pró-inflamatórias e a produção de enzimas que degradam a matriz. Isso levar à disfunção endotelial vascular e ao início precoce da aterosclerose coronariana. O mecanismo e a extensão do envolvimento cardíaco variam entre as doenças autoimunes, o que resulta em fisiopatologia e manifestações clínicas variadas³⁶.

3.1 ARTRITE REUMATOIDE

A artrite reumatoide (AR) é a doença autoimune sistêmica crônica mais comum. As alterações patológicas da AR incluem inflamação crônica da membrana sinovial, formação de pannus e destruição gradual da cartilagem articular e do osso. Esses processos acabam ocasionando deformidade articular e perda de função³⁷. As doenças cardíacas precoces são muito comuns, mas frequentemente subclínicas em pacientes com AR. No entanto, danos cardíacos graves aumentam o risco de doença cardíaca isquêmica (DCI) e insuficiência cardíaca (IC), sendo uma das principais causas de morte prematura em pacientes^{38,39}.

A maioria dos pacientes com AR não desenvolve manifestações cardíacas graves mesmo após anos de doença. Seus corações apresentam alterações subclínicas e assintomáticas. As lesões cardiovasculares da AR incluem principalmente insuficiência cardíaca (IC), doença isquêmica do coração (DIC), pericardite, miocardite, cardiomiopatia, amiloidose cardíaca, vasculite coronariana, arritmias e doenças valvares⁴⁰. O risco aumentado de morte cardíaca súbita em pacientes com AR é secundário à doença cardíaca isquêmica, doença cardíaca não isquêmica e arritmias cardíacas⁴¹.

No nível coronariano, a disfunção endotelial em grandes e pequenas artérias coronárias pode levar à doença cardíaca isquêmica, secundária ou não à aterosclerose. No miocárdio, a presença de inflamação local – como miocardite e pericardite – e fibrose pode causar disfunção diastólica ou sistólica e subsequente hipertrofia cardíaca. Estas alterações na vasculatura

coronária e no tecido miocárdico podem resultar em arritmias cardíacas, insuficiência auditiva e morte cardíaca súbita⁴².

A IC é uma das principais causas de mortalidade cardiovascular em pacientes com AR⁴³. Estudos demonstraram que esses indivíduos apresentam maior incidência de IC com fração de ejeção preservada (ICFep) em comparação com pacientes sem AR⁴⁴. Eles também apresentam incidência aumentada de insuficiência cardíaca congestiva (ICC), e estímulos inflamatórios parecem desempenhar um papel importante no desenvolvimento da doença⁴⁵. A disfunção diastólica do ventrículo esquerdo é uma manifestação comum da IC com AR e o risco aumenta à medida que a doença progride⁴⁶.

A IC induzida pela AR normalmente não se apresenta com disfunção sistólica. Muitos medicamentos para alívio dos sintomas da AR, como esteroides e AINEs, apresentam um risco potencial de danos cardíacos⁴⁷. A AR também predispõe os pacientes a uma variedade de lesões nas artérias coronárias, como doença arterial coronariana (DAC), vasoespasmos e doença microvascular. Tudo isso pode desestabilizar a DAC aterosclerótica e levar à isquemia cardíaca⁴⁸. Além disso, o uso de glicocorticoides está associado a um risco aumentado de IC, infarto do miocárdio (IM), acidente vascular cerebral (AVC) e mortalidade por todas as causas, de forma dose-dependente⁴⁷.

A pericardite é outra complicação cardíaca comum na AR. Embora a pericardite com sintomas clínicos possa ser inferior a 15%, a ecocardiografia pode mostrar 20 a 50% dos pacientes com AR com envolvimento pericárdico, dos quais 20 a 40% são pericardites, principalmente fibrinosas^{49,50}. Geralmente, a pericardite por AR tem prognóstico favorável e raramente resulta em tamponamento cardíaco. No entanto, a pericardite fibrinosa pode levar à constrição pericárdica e até à morte⁵¹.

A pericardite na AR é caracterizada patologicamente por exsudação, pericardite fibrofibrinosa difusa e graus variados de aderências ao coração. As principais manifestações clínicas são decorrentes de oclusão pericárdica fibrinosa ou derrame pericárdico crônico. Um pequeno número de pacientes pode apresentar febre, dor torácica, aumento da borda cardíaca e fricção pericárdica na fase aguda. Sua apresentação clínica pode não estar correlacionada com a duração ou gravidade da doença articular. Os sintomas são frequentemente vagos e inespecíficos, o que frequentemente causa atrasos no diagnóstico e tratamento subsequente⁵².

A doença, nesse caso, é causada por reações inflamatórias crônicas, enquanto o derrame pericárdico é resultado, principalmente, da vasculite extensa, que pode preceder a doença articular. Casos graves associados a tamponamento cardíaco, derrame pericárdico causando comprometimento hemodinâmico ou pericardite constritiva podem necessitar de tratamento cirúrgico, como, por exemplo, pericardiocentese, pericardiectomia ou pericardiectomia⁵³.

A arritmia cardíaca é uma importante manifestação clínica do dano cardíaco causado pela AR. Os processos inflamatórios no coração podem causar fibrose miocárdica excessiva, levando à esclerose ventricular, que resulta em disfunção sistólica e diastólica, assim como em arritmias cardíacas. A fibrilação atrial é a arritmia cardíaca mais comum nas arritmias relacionadas à AR. A disfunção do sistema imunológico que leva à arritmia em pacientes com AR pode apresentar os seguintes mecanismos⁵⁴⁻⁵⁶:

1. interferência entre células imunes e fibroblastos e/ou cardiomiócitos, levando à fibrose e, portanto, à fibrilação atrial;
2. as células imunes participam diretamente da remodelação elétrica dos leucócitos, por meio de junções integradas com CX-43, levando à fibrilação atrial;
3. o sistema imunológico pode afetar diretamente a função específica do canal iônico na superfície dos cardiomiócitos por meio de autoanticorpos e/ou citocinas inflamatórias, levando à fibrilação atrial.

Pacientes com AR desenvolveram progressivamente um prolongamento pró-arrítmico do intervalo QTc ao longo do tempo⁵⁷. Dai et al⁵⁸ relataram, em um estudo em animais, que a AR pode induzir fibrilação atrial por estimular o número de fibroblastos cardíacos de ratos com AR e expressa fatores inflamatórios, como TNF- α e IL-6. Esses fatores inflamatórios estão envolvidos em processos fisiopatológicos como fibrose atrial (FA), apoptose miocárdica atrial e autofagia, assim como o remodelamento elétrico atrial e autonômico. Os pesquisadores também verificaram que a duração da FA está positivamente correlacionada com os níveis plasmáticos de IL-6 e TNF- α .

Além disso, o envolvimento valvar em pacientes com AR também é comum na prática clínica. Existem dois tipos de envolvimento da válvula cardíaca^{59,60}:

- **Fibrose e esclerose inespecífica e espessamento da válvula** – as lesões se localizam, principalmente, na base dos folhetos e no anel. Complexos antígeno-anticorpo são depositados no local da lesão, de modo que as fibras colágenas sofrem degeneração fibroide, edema intersticial e infiltração de células inflamatórias, o que pode resultar em grave distorção valvar, deformação e má coaptação;

- **Uma forma de envolvimento relativamente específica** – onde nódulos, semelhantes aos formados no tecido subcutâneo, se desenvolvem no miocárdio e no tecido valvar. Os granulomas reumáticos podem invadir o anel e a base da válvula, e as lesões se localizam, principalmente, no centro do folheto e, portanto, não afetam a parte circundante. As principais válvulas envolvidas são as válvulas mitral e aórtica, sendo a fibrose valvular causadora de insuficiência a mais comum.

Os sinais e sintomas dos pacientes com valvopatia induzida pela AR são insidiosos e não facilmente detectados pelo exame clínico. Por isso, é

necessário utilizar a ultrassonografia para determinar se a válvula cardíaca está danificada e se ocorreram lesões^{59,60}.

3.1 LÚPUS ERITEMATOSO SISTÊMICO

O coração é um dos órgãos-alvo envolvidos no lúpus eritematoso sistêmico (LES), e todas suas partes podem ser afetadas, incluindo pericárdio, miocárdio, endocárdio, sistema de condução e artéria coronária. Alguns pesquisadores acreditam que complexos imunes formados por anticorpos específicos, como ds-DNA, anticorpo anti-Sm e autoantígenos, existem em qualquer tecido do coração em pacientes com LES⁶¹.

Esses anticorpos induzem linfócitos, fatores imunológicos, entre outros, que se acumulam amplamente ao redor do miocárdio, pericárdio, parede dos vasos coronários e sistema de condução, promovendo ainda mais a resposta inflamatória em cascata e causando danos ao tecido cardíaco, disfunção e disritmia cardíaca⁶¹. As manifestações sistêmicas do LES são graves e o dano cardíaco causado pela doença é facilmente ignorado no estágio inicial, devido a sintomas imperceptíveis ou sinais clínicos sutis, dificultando o tratamento à medida que a doença progride⁶².

As principais manifestações das doenças pericárdicas no LES são o espessamento pericárdico e o derrame pericárdico. Clinicamente, os pacientes apresentam dor precordial, falta de ar, aperto no peito, fricção pericárdica transitória, entre outros sinais e sintomas. Histologicamente, o envolvimento pericárdico agudo é caracterizado por alterações exsudativas ou fibrinosas. Caso a lesão persista e recorra, a cicatrização também pode ser observada⁶³.

As doenças pericárdicas ocorrem frequentemente nos estágios iniciais ou recorrentes do LES, sugerindo que elas, especialmente o derrame pericárdico, estejam relacionadas à atividade do LES. As reações autoimunes durante a atividade dessa DA produzem deposição de complexos imunes no pericárdio, causando aumento da permeabilidade pericárdica e, conseqüentemente, derrame pericárdico. Exsudações serosas ou fibrinosas são observadas na fase aguda e podem ocorrer aderências pericárdicas na fase crônica⁶⁴.

Exsudatos inflamatórios e autoanticorpos dominados por neutrófilos foram encontrados em derrames pericárdicos de pacientes com LES⁶⁵. A pericardite também é uma manifestação comum de dano pericárdico no LES, sendo sua histopatologia típica caracterizada por infiltração de monócitos, deposição de substâncias de fibrina e complexos imunes^{66,67}.

O LES também apresenta uma alta taxa de lesão miocárdica. Frequentemente, a cardiomiopatia causada pela doença são características clínicas ocultas e atípicas. A autópsia revelou LES com lesão miocárdica em até 63% dos pacientes⁶⁸. A miocardite é uma manifestação grave da lesão miocárdica do LES e a apresenta uma variedade de apresentações clínicas,

incluindo dispneia, dor torácica não relacionada ao esforço, edema periférico, febre, diaforese, dispneia paroxística noturna, náusea, vômito e palpitações⁶⁹.

Os complexos imunológicos depositados anormalmente no miocárdio podem causar edema do tecido conjuntivo, infiltração de células inflamatórias e, eventualmente, levar à degeneração e necrose de cardiomiócitos, fibrose miocárdica e cicatrizes. As biópsias geralmente mostram placas fibróticas no miocárdio, infiltração de células mononucleares intersticiais e ocasional necrose de células miocárdicas com deposição de imunocomplexos, que pode ser observada mesmo em áreas sem lesões inflamatórias⁷⁰.

O LES com valvopatia também é uma manifestação clínica comum de lesão cardíaca. Um estudo observou anormalidades valvulares em 61% dos pacientes com LES por ecocardiografia, com 51% apresentando espessamento valvar, 43% vegetações, 25% regurgitação valvar e 4% estenose⁷¹. No microscópio, as lesões valvares do LES são caracterizadas por células proliferativas e degeneradas, formando fibrina e tecido fibroso, ocasionalmente com trombos e tecido necrótico. Eles estão mais comumente localizados no tendão supraespinhoso, no músculo papilar e na borda da válvula⁷².

Geralmente, a valvopatia é caracterizada por espessamento valvar, graus variados de fibrose, formação de cicatriz, calcificação e excrescência valvar. As manifestações clínicas podem incluir febre, bradicardia, taquicardia e sopro cardíaco⁷³. Os anticorpos anticardiolipina são considerados intimamente relacionados ao envolvimento valvar do LES⁷⁴, principalmente valvas mitrales e aórticas, levando a espessamento valvar, fibrose, estenose e disfunção. Shapiro et al⁷⁵ verificaram que a imunoglobulina e o complemento foram depositados seletivamente ao longo da parede vascular, indicando que os complexos imunes circulantes podem participar na formação de vegetação não infectada na válvula.

Atualmente, especula-se que o LES com doença valvar possa ser causado por inflamação valvar proveniente da deposição de complexos imunes circulantes e da ativação do complemento. Valvulites e cicatrizes promovem espessamento e deformação vascular, levando à disfunção valvar em pacientes idosos com LES. Além disso, alguns estudiosos acreditam que os anticorpos antifosfolípidos podem contribuir para a ocorrência de doenças valvares cardíacas e promover trombose. A doença valvular grave leva ao aumento ventricular e à ICC, o que está associado a um mau prognóstico⁷¹.

Os mecanismos das arritmias cardíacas no LES não são totalmente compreendidos. As manifestações de arritmia nesses pacientes são complexas e diversas. A taquicardia sinusal tem a maior incidência, podendo ser causada por regulação autonômica anormal do nó sinoatrial, devido a dano imunológico cardíaco, tônus simpático excessivo e enfraquecimento vagal. Isso foi seguido por bradicardia sinusal, que pode estar relacionada a danos no nó sinoatrial, levando à redução da função. Estudos demonstraram que arritmias supraventriculares, bloqueio atrioventricular, especialmente de

alto grau, e outras arritmias estão associadas a anticorpos positivos para ribonucleoproteína (RNP)⁷⁶.

Também foi relatado que anticorpos anti-SSA e SSB no soro de mães com LES podem ser transmitidos ao feto por via transplacentária, causando bloqueio cardíaco congênito em recém-nascidos⁷⁴. Em estudo, Logar et al⁷⁷ sugeriram que anticorpos anti-SSA e/ou anti-SSB estão associados ao desenvolvimento de bloqueio de condução em pacientes adultos com LES. Além disso, foi demonstrada a existência de uma correlação significativa entre o aumento do átrio esquerdo e a FA⁷⁸. Outras arritmias observadas em pacientes com LES incluem bloqueio atrioventricular, bloqueio de ramo ou ramo, diversas extra-sístoles, síndrome do nó sinusal e fibrilação atrial^{79,80}.

3.2 POLIMIOSITE/DERMATOMIOSITE

A polimiosite/dermatomiosite (PM/DM) é um grupo heterogêneo de doenças caracterizadas por inflamação crônica do músculo estriado e da pele. Podem envolver múltiplos órgãos e uma parcela significativa de pacientes desenvolve danos cardíacos que afetam o tratamento e o prognóstico. Os dois tipos de miosite apresentam características histopatológicas diferentes. O DM é uma microangiopatia com lesão capilar e alterações isquêmicas secundárias nas fibras musculares, enquanto o PM manifesta infiltração celular nos principais locais endomisiais com infiltração de linfócitos CD8+ nas fibras musculares positivas para MHC I⁸¹.

As principais manifestações da lesão cardíaca são arritmia, lesão miocárdica, pericardite, valvopatia, hipertensão arterial pulmonar e isquemia miocárdica. Clinicamente, os pacientes podem apresentar elevação dos marcadores de lesão miocárdica (TnT, peptídeo natriurético cerebral), achados rítmicos anormais no ECG e disfunção sistólica e diastólica detectada pelo ecocardiograma⁸². As células miocárdicas também podem ser afetadas na miopatia inflamatória. A infiltração de células inflamatórias no miocárdio é a alteração patológica mais comum, representando cerca de 38% dos pacientes, seguida por fibrose miocárdica focal, com aproximadamente 22% dos acometidos⁸³.

O dano miocárdico causado por PM/DM é muito semelhante às características patológicas do músculo esquelético, se manifestando principalmente como infiltração difusa de células mononucleares no interstício miocárdico e na área perivascular. Além disso, o miocárdio pode apresentar fibrose, apresentando aumento, degeneração e necrose. O dano cardíaco, como complicação comum da PM/DM, apresenta manifestações complexas e diversas, tem início insidioso e gravidade variável dos sintomas, exigindo alta vigilância na prática clínica⁸³.

A miocardite pode ser uma das manifestações mais importantes para o envolvimento do sistema cardiovascular em pacientes com PM/DM. O principal efeito da miocardite inclui hipertrofia miocárdica, isquemia miocárdica, IM, aumento cardíaco e disfunção sistólica e diastólica do

ventrículo esquerdo. O sistema imunológico anormal ataca as próprias células musculares esqueléticas, ao mesmo tempo que ataca os cardiomiócitos, que sofre diferentes tipos de lesões. A biópsia miocárdica em pacientes com DM mostra infiltração de linfócitos T CD4+ na camada superficial dos feixes musculares e na região epimisial que circunda pequenos vasos. Também há atrofia dos tecidos ao redor dos feixes musculares. Mudanças semelhantes também podem ser encontradas no sistema de condução cardíaca⁸³.

O exame sérico das enzimas musculares é uma base importante para o diagnóstico de PM/DM. Assim como níveis elevados de creatina quinase, pode haver níveis elevados de enzimas cardíacas, como a troponina I cardíaca. As alterações nas enzimas miocárdicas cardíacas podem ser mascaradas por mudanças nas enzimas musculares séricas em lesões extensas do músculo esquelético. Os sintomas clínicos da lesão miocárdica também são insidiosos, atípicos e facilmente ignorados⁸⁴.

Arritmia e anormalidades de condução são mais comuns no dano miocárdico causada por PM/DM. As alterações do eletrocardiograma e do Holter observadas se referem a contrações atriais ou ventriculares prematuras, taquicardia atrial, taquicardia ventricular, fibrilação atrial, bloqueio atrioventricular, bloqueio de ramo, ondas Q anormais e alterações inespecíficas das ondas ST-T⁸⁵. O bloqueio de ramo e o bloqueio atrioventricular são predominantes no bloqueio de condução, sendo o bloqueio fascicular anterior esquerdo e o bloqueio de ramo direito os mais comuns⁸⁶.

O sistema de condução cardíaco é afetado por processos imunológicos, como miocardite e fibrose miocárdica – envolvendo o nó sinoatrial e o sistema de condução –, acompanhados por infiltração de linfócitos e necrose da banda de contração. Doenças cardíacas de pequenos vasos, como estreitamento luminal, hiperplasia do músculo liso e hiperplasia da íntima vascular, por sua vez, podem causar arritmia, estrangulamento cardíaco e outros sintomas. O prognóstico da PM/DM está relacionado ao grau de envolvimento cardíaco, portanto a detecção e tratamento da disfunção cardíaca precoce é fundamental e pode prevenir complicações graves⁸⁶.

3.3 SÍNDROME DE SJOGREN PRIMÁRIA

A síndrome de Sjogren primária (SSp) é uma doença difusa do tecido conjuntivo, caracterizada por invasão de glândulas exócrinas – como glândulas salivares e glândulas lacrimais –, proliferação anormal de linfócitos B e invasão histolinfática. O coração é um dos órgãos-alvo e as patologias são subclínicas e facilmente ignoradas. Quando a SSp envolve o coração, ela se manifesta principalmente como derrame pericárdico, isquemia miocárdica, bloqueio cardíaco, valvopatia, entre outros, podendo inclusive causar IC e IM em casos graves.

O envolvimento cardíaco pode ser causado por miocardite, fibrose miocárdica, vasculite ou disfunção microvascular, que está associada a respostas inflamatórias crônicas resultantes de doenças autoimunes, como os efeitos de agentes inflamatórios como IL-6 e INF- α . Embora as manifestações clínicas de dano cardíaco em pacientes com SSp não sejam óbvias, vários estudos demonstraram que ele não é incomum. Suas apresentações clínicas podem ser complexas e variáveis, e as opções de tratamento devem ser cuidadosamente selecionadas⁸⁷⁻⁸⁹.

Esse dano miocárdico corresponde a miocardite, fibrose miocárdica, isquemia miocárdica, entre outros, que são causados principalmente por reações inflamatórias crônicas relacionadas à SSp. A fibrose miocárdica, por exemplo, aparece gradualmente quando exposta a um ambiente inflamatório, como aumento da expressão de citocinas TNF α , IL-1 β e IL-6, assim como expressão elevada de proteína quimioatraente de monócitos 1, IL-8 e biglicano, levando à superexpressão de α -SMA, osteopontina e lisil-l oxidase⁹⁰.

Pesquisadores acreditam que a vasculite é causada por lesão da parede vascular seguida pela formação de complexos imunes secundários a reações antígeno-anticorpo imunomediadas. Esse processo leva ao espessamento da íntima vascular ou mesmo à hialinização e, em casos graves, pode ocorrer vasculite de espessura total, bloqueando o suprimento sanguíneo miocárdico⁹⁰.

Pacientes com SSp geralmente apresentam anormalidades em seu aparelho anular, como válvulas, anel, cordas tendíneas e músculos papilares, na ecocardiografia. As alterações nas válvulas cardíacas se manifestam principalmente como regurgitação valvular. O espessamento valvular anormal envolve as válvulas mitral, tricúspide e aórtica. Esses espessamentos podem ser observados em todos os folhetos ou ao longo de suas margens, sendo seu desenvolvimento considerado dependente das características imunopatológicas da SSp⁹¹.

A inflamação crônica associada à imunorreatividade da SSp pode contribuir para a esclerose sistêmica (ES) exacerbada na degeneração do tecido valvar. Nesse caso, para pacientes com SSp confirmada devem ser avaliados de forma criteriosa, com atenção especial também aos sintomas e sinais cardíacos, a fim de realizar exames relevantes e decidir pelo melhor tipo de tratamento⁹¹.

3.3 ESCLEROSE SISTÊMICA

A esclerose sistêmica (ES) é clinicamente caracterizada por espessamento e fibrose localizada ou difusa da pele e doenças sistêmicas que afetam o coração, os pulmões e o sistema digestivo. Doença vascular extensa, proliferação de colágeno e fibrose do tecido afetado são as características patológicas desta doença. A ES geralmente envolve o coração, fazendo com que os pacientes desenvolvam doenças

cardiovasculares enquanto desenvolvem sintomas autoimunes correspondentes. Lesão de células endoteliais induzida por anticorpos antiendoteliais, lesão de isquemia/reperfusão e citotoxicidade imunomediada são as principais causas de lesão vascular, assim como mecanismos de reparo vascular prejudicados⁹².

A lesão cardíaca ocorre de duas formas: uma é o dano direto ao coração, incluindo a produção de grandes quantidades de fibras de colágeno por meio da ativação contínua de fibroblastos, comprometimento da função microcirculatória e regulação do sistema imunológico, que podem resultar em danos isquêmicos do tecido miocárdico, fibrose, espasmo de pequenas artérias coronárias, estenose valvar e fibrose ou danos inflamatórios ao pericárdio e ao sistema de condução cardíaca, enquanto o outro é a doença cardíaca secundária a danos ES nos pulmões ou rins⁹³.

A ES pode causar proliferação de colágeno e fibrose em todas as partes do coração, contribuindo para que os sintomas clínicos correspondentes se manifestem. Miocárdio, artérias coronárias, pericárdio, sistema de condução cardíaca e válvulas cardíacas também podem ser afetados⁹³.

A fibrose miocárdica é uma apresentação típica de envolvimento cardíaco na ES, podendo se desenvolver como fibrose miocárdica irregular, degeneração focal e necrose⁹⁴. Geralmente, a fibrose miocárdica está localizada sob o endocárdio, causando uma série de sintomas clínicos, como isquemia miocárdica, hipertrofia e disfunção diastólica ventricular. Foi relatado em estudo que 50% dos 52 materiais de autópsia da ES apresentavam lesões miocárdicas e múltiplas lesões fibróticas irregulares e irregulares no miocárdio⁹⁵.

O envolvimento miocárdico é caracterizado pela diminuição da função sistólica e da complacência miocárdica. Isso pode ser o resultado de uma proliferação grave de fibras de colágeno no miocárdio. Como o fenômeno de Raynaud recorrente no miocárdio leva à isquemia miocárdica, os tecidos saudáveis são substituídos por fibras colágenas após degeneração e necrose para formar cicatrizes de diferentes tamanhos⁹⁵.

REFERÊNCIAS

1. Veilleux SP, O'Connor K, Couture C, Pagé S, Voisine P, Poirier P, Dubois M, Sénéchal M. What the Cardiologist Should Know About Cardiac Involvement in Behçet Disease. *Can J Cardiol*. 2015;31:1485–1488.
2. Smolen JS, Aletaha D, McInnes IB. Rheumatoid Arthritis Section of the American College of Rheumatoid arthritis. *Lancet*. 2016;388:2023–2038.
3. Knockaert DC. Cardiac involvement in systemic inflammatory diseases. *Eur Heart J*. 2007;15:1797–1804.

4. Mavrogeni S, Dimitroulas T, Sfrikakis PP, Kitas GD. Heart involvement in rheumatoid arthritis: Multimodality imaging and the emerging role of cardiac magnetic resonance. *Semin Arthritis Rheum.* 2013;43:314–324.
5. Pan SY, Tian HM, Zhu Y, Gu WJ, Zou H, Wu XQ, Cheng RJ, Yang Z. Cardiac damage in autoimmune diseases: Target organ involvement that cannot be ignored. *Front Immunol.* 2022;13:1056400.
6. Davidson A, Diamond B. Autoimmune diseases. *N Engl J Med.* 2001;345:340–350.
7. Slight-Webb S, Bourn RL, Holers VM, James JA. Shared and unique immune alterations in pre-clinical autoimmunity. *Curr Opin Immunol.* 2019;61:60–68.
8. Sethi S, De Vriese AS, Fervenza FC. Acute glomerulonephritis. *Lancet.* 2022;399:1646–1663.
9. Beck LH Jr, et al. M-type phospholipase A2 receptor as target antigen in idiopathic membranous nephropathy. *N Engl J Med.* 2009;361:11–21.
10. Sethi S. New ‘antigens’ in membranous nephropathy. *J Am Soc Nephrol.* 2021;32:268–278.
11. Watts AJB, et al. Discovery of autoantibodies targeting nephrin in minimal change disease supports a novel autoimmune etiology. *J Am Soc Nephrol.* 2022;33:238–252.
12. Rose NR, Bona C. Defining criteria for autoimmune diseases (Witebsky’s postulates revisited). *Immunol Today.* 1993;14:426–430.
13. Goulielmos GN, et al. The genetics and molecular pathogenesis of systemic lupus erythematosus (SLE) in populations of different ancestry. *Gene.* 2018;668:59–72.
14. Estrada K, et al. A whole-genome sequence study identifies genetic risk factors for neuromyelitis optica. *Nat Commun.* 2018;9:1929.

15. Lenz TL, et al. Widespread non-additive and interaction effects within HLA loci modulate the risk of autoimmune diseases. *Nat Genet.* 2015;47:1085–1090.
16. Farh KK, et al. Genetic and epigenetic fine mapping of causal autoimmune disease variants. *Nature.* 2015;518:337–343.
17. Cano-Gamez E, Trynka G. From GWAS to function: using functional genomics to identify the mechanisms underlying complex diseases. *Front Genet.* 2020;11:424.
18. Benaglio P, et al. Type 1 diabetes risk genes mediate pancreatic beta cell survival in response to proinflammatory cytokines. *Cell Genom.* 2022;2:100214.
19. Bentham J, et al. Genetic association analyses implicate aberrant regulation of innate and adaptive immunity genes in the pathogenesis of systemic lupus erythematosus. *Nat Genet.* 2015;47:1457–1464.
20. Coit P, et al. Genome-wide DNA methylation study suggests epigenetic accessibility and transcriptional poisoning of interferon-regulated genes in naïve CD4+ T cells from lupus patients. *J Autoimmun.* 2013;43:78–84.
21. Coit P, et al. Epigenetic reprogramming in naive CD4+ T cells favoring T cell activation and non-Th1 effector T cell immune response as an early event in lupus flares. *Arth Rheumatol.* 2016;68:2200–2209.
22. Stanford SM, Bottini N. PTPN22: the archetypal non-HLA autoimmunity gene. *Nat Rev Rheumatol.* 2014;10:602–611.
23. Mustelin T, Bottini N, Stanford SM. The contribution of PTPN22 to rheumatic disease. *Arth Rheumatol.* 2019;71:486–495.
24. Tizaoui K, et al. The role of PTPN22 in the pathogenesis of autoimmune diseases: a comprehensive review. *Semin Arth Rheum.* 2021;51:513–522.
25. Xie J, et al. The genetic architecture of membranous nephropathy and its potential to improve non-invasive diagnosis. *Nat Commun.* 2020;11:1600.

26. Stanescu HC, et al. Risk HLA-DQA1 and PLA(2)R1 alleles in idiopathic membranous nephropathy. *N Engl J Med*. 2011;364:616–626.
27. Catalina MD, et al. Patient ancestry significantly contributes to molecular heterogeneity of systemic lupus erythematosus. *JCI Insight*. 2020.
28. Langefeld CD, et al. Transancestral mapping and genetic load in systemic lupus erythematosus. *Nat Commun*. 2017;8:16021.
29. Menard LC, et al. B cells from African American lupus patients exhibit an activated phenotype. *JCI Insight*. 2016;1:e87310.
30. Owen KA, et al. Analysis of trans-ancestral SLE risk loci identifies unique biologic networks and drug targets in African and European ancestries. *Am J Hum Genet*. 2020;107:864–881.
31. Tesar V, Hruskova Z. Lupus nephritis: a different disease in European patients. *Kidney Dis*. 2015;1:110–118.
32. Isenberg D, et al. Influence of race/ethnicity on response to lupus nephritis treatment: the ALMS study. *Rheumatology*. 2010;49:128–140.
33. Yusuf AA, Govender MA, Brandenburg JT, Winkler CA. Kidney disease and APOL1. *Hum Mol Genet*. 2021;30:R129–r137.
34. Jain D, Halushka MK. Cardiac pathology of systemic lupus erythematosus. *J Clin Pathol*. 2009;62(6):584–92.
35. Mavrogeni S, Dimitroulas T, Sfikakis PP, Kitas GD. Heart involvement in rheumatoid arthritis: multimodality imaging and the emerging role of cardiac magnetic resonance. *Semin Arthritis Rheumatism*. 2013;43(3):314–24.
36. Castaneda S, Gonzalez-Juanatey C, Gonzalez-Gay MA. Inflammatory arthritis and heart disease. *Curr Pharm Des*. 2018;24(3):262–80.
37. Smolen JS, Aletaha D, McInnes IB. Rheumatoid arthritis. *Lancet*. 2016;388(10055):2023–38.

38. Gabriel SE. Cardiovascular morbidity and mortality in rheumatoid arthritis. *Am J Med.* 2008;121(10 Suppl 1):S9–14.
39. Holmstrom M, Koivuniemi R, Korpi K, Kaasalainen T, Laine M, Kuuliala A, et al. Cardiac magnetic resonance imaging reveals frequent myocardial involvement and dysfunction in active rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol.* 2016;34(3):416–23.
40. Voskuyl AE. The heart and cardiovascular manifestations in rheumatoid arthritis. *Rheumatol (Ox Eng).* 2006;45(4):iv4–7.
41. Mantel A, Holmqvist M, Andersson DC, Lund LH, Askling J. Association between rheumatoid arthritis and risk of ischemic and nonischemic heart failure. *J Am Coll Cardiol.* 2017;69(10):1275–85.
42. Kessler J, Totoson P, Devaux S, Moretto J, Wendling D, Demougeot C. Animal models to study pathogenesis and treatments of cardiac disorders in rheumatoid arthritis: Advances and challenges for clinical translation. *Pharmacol Res.* 2021;170:105494.
43. Nurmohamed MT. Cardiovascular risk in rheumatoid arthritis. *Autoimmun Rev.* 2009;8(6):663–7.
44. Myasoedova E, Crowson CS, Turesson C, Gabriel SE, Matteson EL. Incidence of extraarticular rheumatoid arthritis in Olmsted county, Minnesota, in 1995-2007 versus 1985-1994: A population-based study. *J Rheumatol.* 2011;38(5):983–9.
45. Gonzalez A, Maradit Kremers H, Crowson CS, Ballman KV, Roger VL, Jacobsen SJ, et al. Do cardiovascular risk factors confer the same risk for cardiovascular outcomes in rheumatoid arthritis patients as in non-rheumatoid arthritis patients? *Ann Rheum Dis.* 2008;67(1):64–9.
46. Di Franco M, Paradiso M, Mammarella A, Paoletti V, Labbadia G, Coppotelli L, et al. Diastolic function abnormalities in rheumatoid arthritis: Evaluation by echo Doppler transmitral flow and pulmonary venous flow: Relation with duration of disease. *Ann Rheum Dis.* 2000;59(3):227–9.

47. Roubille C, Richer V, Starnino T, McCourt C, McFarlane A, Fleming P, et al. The effects of tumour necrosis factor inhibitors, methotrexate, non-steroidal anti-inflammatory drugs and corticosteroids on cardiovascular events in rheumatoid arthritis, psoriasis and psoriatic arthritis: A systematic review and meta-analysis. *Ann Rheum Dis.* 2015;74(3):480–9.
48. Gasparyan AY, Cocco G, Pandolfi S. Cardiac complications in rheumatoid arthritis in the absence of occlusive coronary pathology. *Rheumatol Int.* 2012;32(2):461–4.
49. Koivuniemi R, Paimela L, Suomalainen R, Leirisalo-Repo M. Cardiovascular diseases in patients with rheumatoid arthritis. *Scand J Rheumatol.* 2013;42(2):131–5.
50. Turiel M, Sitia S, Tomasoni L, Cicala S, Atzeni F, Gianturco L, et al. Cardiac involvement in rheumatoid arthritis. *Rheumatism.* 2009;61(3):244–53.
51. Thadani U, Iveson JM, Wright V. Cardiac tamponade, constrictive pericarditis and pericardial resection in rheumatoid arthritis. *Medicine.* 1975;54(3):261–70.
52. Jordan AD, Khan ME, Hoey ET, Rassl D, Nashef SA. A clinico-pathological conference on constrictive pericarditis secondary to rheumatoid arthritis: A case report with expert commentary and review of the literature. *Heart Lung Circ.* 2011;20(1):24–9.
53. Rawla P. Cardiac and vascular complications in rheumatoid arthritis. *Rheumatism.* 2019;57:27–36.
54. Lazzerini PE, Capecchi PL, Laghi-Pasini F, Boutjdir M. Autoimmune channelopathies as a novel mechanism in cardiac arrhythmias. *Nat Rev Cardiol.* 2017;14(9):521–35.
55. Lazzerini PE, Capecchi PL, Laghi-Pasini F. Systemic inflammation and arrhythmic risk: lessons from rheumatoid arthritis. *Eur Heart J.* 2017;38(22):1717–27.

56. Lazzarini PE, Capecchi PL, El-Sherif N, Laghi-Pasini F, Boutjdir M. Emerging arrhythmic risk of autoimmune and inflammatory cardiac channelopathies. *J Am Heart Assoc.* 2018;7(7):e010595.
57. Turk SA, Heslinga SC, Dekker J, Britsemmer L, van der Lugt V, Lems WF, et al. The relationship between cardiac conduction times, cardiovascular risk factors, and inflammation in patients with early arthritis. *J Rheumatol.* 2017;44(5):580–6.
58. Dai H, Wang X, Yin S, Zhang Y, Han Y, Yang N, et al. Atrial fibrillation promotion in a rat model of rheumatoid arthritis. *J Am Heart Assoc.* 2017;6(12):e007320.
59. Mullins PA, Grace AA, Stewart SC, Shapiro LM. Rheumatoid heart disease presenting as acute mitral regurgitation. *Am Heart J.* 1991;122(1 Pt 1):242–5.
60. Hansson GK. Inflammation, atherosclerosis, and coronary artery disease. *New Engl J Med.* 2005;352(16):1685–95.
61. Avina-Zubieta JA, To F, Vostretsova K, De Vera M, Sayre EC, Esdaile JM. Risk of myocardial infarction and stroke in newly diagnosed systemic lupus erythematosus: A general population-based study. *Arthritis Care Res.* 2017;69(6):849–56.
62. Riviere E, Cohen Aubart F, Maisonobe T, Maurier F, Richez C, Gombert B, et al. Clinicopathological features of multiple mononeuropathy associated with systemic lupus erythematosus: A multicenter study. *J Neurol.* 2017;264(6):1218–26.
63. Gupta S, Jesrani G, Gaba S, Gupta M, Kumar S. Constrictive pericarditis as an initial manifestation of systemic lupus erythematosus. *Cureus.* 2020;12(10):e11256.
64. Shazzad MN, Islam MN, Ara R, Ahmed CM, Fatema N, Azad AK, et al. Echocardiographic assessment of cardiac involvement in systemic lupus erythematosus patients. *Mymensingh Med J.* 2013;22(4):736–41.
65. Jia E, Geng H, Liu Q, Xiao Y, Zhang Y, Xie J, et al. Cardiac manifestations of han Chinese patients with systemic lupus erythematosus: A retrospective study. *Ir J Med Sci.* 2019;188(2):801–6.

66. Lindop R, Arentz G, Thurgood LA, Reed JH, Jackson MW, Gordon TP. Pathogenicity and proteomic signatures of autoantibodies to ro and la. *Immunol Cell Biol.* 2012;90(3):304–9.
67. Quismorio FPJr. Immune complexes in the pericardial fluid in systemic lupus erythematosus. *Arch Intern Med.* 1980;140(1):112–4.
68. Panchal L, Divate S, Vaideeswar P, Pandit SP. Cardiovascular involvement in systemic lupus erythematosus: An autopsy study of 27 patients in India. *J Postgrad Med.* 2006;52(1):5–10.
69. Cooper LTJr. Myocarditis. *N Engl J Med.* 2009;360(15):1526–38.
70. Tariq S, Garg A, Gass A, Aronow WS. Myocarditis due to systemic lupus erythematosus associated with cardiogenic shock. *Arch Med Sci.* 2018;14(2):460–2.
71. Roldan CA, Shively BK, Crawford MH. An echocardiographic study of valvular heart disease associated with systemic lupus erythematosus. *New Engl J Med.* 1996;335(19):1424–30.
72. Cervera R, Font J, Pare C, Azqueta M, Perez-Villa F, Lopez-Soto A, et al. Cardiac disease in systemic lupus erythematosus: Prospective study of 70 patients. *Ann Rheum Dis.* 1992;51(2):156–9.
73. Chang JC, Xiao R, Mercer-Rosa L, Knight AM, Weiss PF. Child-onset systemic lupus erythematosus is associated with a higher incidence of myopericardial manifestations compared to adult-onset disease. *Lupus.* 2018;27(13):2146–54.
74. Finkelstein Y, Adler Y, Harel L, Nussinovitch M, Youinou P. Anti-ro (SSA) and anti-la (SSB) antibodies and complete congenital heart block. *Ann Med Interne (Paris).* 1997;148(3):205–8.
75. Shapiro RF, Gamble CN, Wiesner KB, Castles JJ, Wolf AW, Hurley EJ, et al. Immunopathogenesis of libman-sacks endocarditis: Assessment by light and immunofluorescent microscopy in two patients. *Ann Rheum Dis.* 1977;36(6):508–16.
76. Lazzerini PE, Capecchi PL, Guideri F, Bellisai F, Selvi E, Acampa M, et al. Comparison of frequency of complex ventricular arrhythmias in patients with positive versus negative anti-Ro/SSA and connective tissue disease. *Am J Cardiol.* 2007;100(7):1029–34.

77. Logar D, Kveder T, Rozman B, Dobovisek J. Possible association between anti-ro antibodies and myocarditis or cardiac conduction defects in adults with systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis.* 1990;49(7):627–9.
78. Toh N, Kanzaki H, Nakatani S, Ohara T, Kim J, Kusano KF, et al. Left atrial volume combined with atrial pump function identifies hypertensive patients with a history of paroxysmal atrial fibrillation. *Hypertension.* 2010;55(5):1150–6.
79. Davis JM 3rd, Roger VL, Crowson CS, Kremers HM, Therneau TM, Gabriel SE. The presentation and outcome of heart failure in patients with rheumatoid arthritis differs from that in the general population. *Arthritis Rheum.* 2008;58(9):2603–11.
80. Mavrogeni S, Koutsogeorgopoulou L, Dimitroulas T, Markousis-Mavrogenis G, Kolovou G. Complementary role of cardiovascular imaging and laboratory indices in early detection of cardiovascular disease in systemic lupus erythematosus. *Lupus.* 2017;26(3):227–36.
81. Parkes JE, Day PJ, Chinoy H, Lamb JA. The role of microRNAs in the idiopathic inflammatory myopathies. *Curr Opin Rheumatol.* 2015;27(6):608–15.
82. Hughes M, Lilleker JB, Herrick AL, Chinoy H. Cardiac troponin testing in idiopathic inflammatory myopathies and systemic sclerosis-spectrum disorders: biomarkers to distinguish between primary cardiac involvement and low-grade skeletal muscle disease activity. *Ann Rheum Dis.* 2015;74(4):795–8.
83. Fairley JL, Wicks I, Peters S, Day J. Defining cardiac involvement in idiopathic inflammatory myopathies: a systematic review. *Rheumatol.* 2021;61(1):103–20.
84. Dhir T, Jiang N. Misleading elevation of troponin T caused by polymyositis. *Int J BioMed Sci.* 2013;9(2):107–11.
85. Danieli MG, Gelardi C, Guerra F, Cardinaletti P, Pedini V, Gabrielli A. Cardiac involvement in polymyositis and dermatomyositis. *Autoimmun Rev.* 2016;15(5):462–5.
86. Lundberg IE. The heart in dermatomyositis and polymyositis. *Rheumatol (Ox Eng).* 2006;45(4):iv18–21.

87. Casian M, Jurcut C, Dima A, Mihai A, Stanciu S, Jurcut R. Cardiovascular disease in primary Sjogren's syndrome: Raising clinicians' awareness. *Front Immunol.* 2022;13:865373.
88. Yong WC, Sanguankeo A, Upala S. Association between primary Sjogren's Syndrome, arterial stiffness, and subclinical atherosclerosis: a systematic review and meta-analysis. *Clin Rheumatol.* 2019;38(2):447–55.
89. Tsai YD, Chien WC, Tsai SH, Chung CH, Chu SJ, Chen SJ, et al. Increased risk of aortic aneurysm and dissection in patients with sjogren's syndrome: a nationwide population-based cohort study in Taiwan. *BMJ Open.* 2018;8(6):e022326.
90. Suthahar N, Meijers WC, Sillje HHW, de Boer RA. From inflammation to fibrosis-molecular and cellular mechanisms of myocardial tissue remodelling and perspectives on differential treatment opportunities. *Curr Heart Fail Rep.* 2017;14(4):235–50.
91. Espinola Zavaleta N, Morales Blanhir J, de Witt Garcia M, Romero Cardenas A, Vargas Barron J. Echocardiographic findings in primary Sjogren Syndrome. *Arch Inst Cardiol Mex.* 1997;67(2):114–25.
92. Cannarile F, Valentini V, Mirabelli G, Alunno A, Terenzi R, Luccioli F, et al. Cardiovascular disease in systemic sclerosis. *Ann Transl Med.* 2015;3(1):8.
93. Ferri C, Valentini G, Cozzi F, Sebastiani M, Michelassi C, La Montagna G, et al. Systemic sclerosis: demographic, clinical, and serologic features and survival in 1,012 Italian patients. *Medicine (Baltimore).* 2002;81(2):139–53.
94. Kurmann RD, El-Am EA, Radwan YA, Sandhu AS, Crowson CS, Matteson EL, et al. Increased risk of valvular heart disease in systemic sclerosis: An underrecognized cardiac complication. *J Rheumatol.* 2021;48(7):1047–52.
95. Bulkley BH, Ridolfi RL, Salyer WR, Hutchins GM. Myocardial lesions of progressive systemic sclerosis. a cause of cardiac dysfunction. *Circulation.* 1976;53(4):483–90.

CAPÍTULO 24

CONTRIBUIÇÃO DA GENÉTICA HUMANA PARA COMPREENSÃO E ABORDAGEM DAS DOENÇAS CARDIOVASCULARES

Carla Cecília Leite;
Carmen Lucia Ferrer Carneiro;
Clovis Ruben Monteiro Bona;
Felipe dos Santos Silva;
Hilton Luiz Moreira Dias Junior;
Oziel de Sousa e Sousa;
Tullyo Mychel Fernandes Ramos;
Victor Ramires Reynaux Borba

RESUMO

A doença cardiovascular (DCV), que representa um importante problema de saúde em todo o mundo e envolve o coração, o cérebro e a circulação periférica, tem características complexas e conta com múltiplos componentes genéticos e ambientais. Existem vários desafios na identificação dos determinantes genéticos de doenças comuns, sendo os desafios, nesse caso, relacionados à heterogeneidade fenotípica e genética, assim como as interações gene-gene e gene-ambiente. A busca de genes predisponentes à DCV levou à identificação de tipos comuns de variações do DNA humano, que podem ser consideradas análogas aos já conhecidos fatores de risco para DCV, contribuindo assim para a avaliação do perfil de risco e para a adoção de medidas preventivas ou terapêuticas. Porém, a maioria destes polimorfismos está localizada em regiões não funcionais do genoma e não tem impacto fenotípico (marcadores neutros). As variações que ocorrem no interior de regiões codificantes ou reguladoras podem afetar a sequência proteica ou o nível de expressão genética, afetando assim o fenótipo. Os polimorfismos comuns representam objeto da maioria dos estudos genéticos realizados para avaliar o risco de doenças complexas.

PALAVRAS-CHAVE: Genética; Doenças cardiovasculares; Variação genética; Fatores de risco genéticos; Epigenética

1. INTRODUÇÃO

A doença cardiovascular (DCV) é uma das principais causas de morte em todo o mundo. Vários estudos foram realizados para encontrar maneiras

de combater essa condição, incluindo os estudos epidemiológicos, que contribuíram para a melhor compreensão dos antecedentes das DCV¹. Um exemplo é o Framingham Heart Study, realizado nos Estados Unidos, assim como o Hisayama, no Japão, que revelaram muitos fatores de risco associados à DCV, incluindo colesterol, hipertensão e tabagismo²⁻⁶. Embora os estudos epidemiológicos tenham revelado muitos fatores associados à DCV, as causalidades entre esses fatores e a DCV têm apresentado histórias diferentes. Nesse sentido, ensaios clínicos randomizados foram promovidos, com o objetivo de mostrar a eficácia da intervenção de fatores identificados por meio de estudos epidemiológicos^{7,8}.

Por outro lado, sabe-se que a DCV apresenta característica altamente hereditária, sendo, portanto, importante considerar os fatores genéticos na prática clínica de DCV⁹. Dados sobre o histórico familiar tem sido avaliado há muito tempo, como uma forma de obter informações adicionais relevantes, e estudos têm demonstrado que essa iniciativa tem contribuído de forma significativa a avaliação do risco de DCV¹⁰⁻¹². No entanto, a história familiar é um tipo de traço binário difícil de analisar quantitativa e qualitativamente. Avanços recentes na genética permitiram verificar rapidamente a sequência do DNA humano e revelaram genes associados ao desenvolvimento de DCV. Ao investigar detalhadamente as associações entre o genoma humano e as DCV, é possível identificar indivíduos de alto risco na fase inicial da vida, determinar métodos de medicina de precisão com base nas suas causas e descobrir novas abordagens terapêuticas¹³.

2. GENOMA HUMANO

O genoma humano compreende 3.100 Mbp por genoma haploide e 6.200 Mbp no total (genoma diploide). Embora a sequência do genoma humano tenha sido em sua maioria determinada por sequenciamento de DNA, ela ainda não é totalmente compreendida. Além disso, outros trabalhos precisam ser realizados para elucidar ainda mais as funções biológicas de suas proteínas e produtos de RNA. Mais importante ainda, estudos recentes sugerem que uma grande parcela das quantidades de DNA não codificante dentro do genoma exerce atividades bioquímicas associadas, incluindo regulação da expressão genética, organização da arquitetura cromossômica e sinais que controlam a herança epigenética¹⁴⁻¹⁶.

É praticamente impossível compreender o genoma humano tal como ele é. Por isso, foi proposto um esquema útil para identificar a relação entre o genoma humano e a doença, nomeadamente, para dividir variações genéticas raras e comuns¹⁷. Variações genéticas raras tendem a ter efeitos maiores sobre as doenças em comparação com variações genéticas comuns. Esta hipótese foi bem documentada no caso do peso corporal¹⁸.

3. VARIAÇÕES GENÉTICAS

Cada ser humano é único, mas geneticamente é 99,9% igual. Os 0,1% restantes são responsáveis por todas as diferenças que tornam cada pessoa individual e são causadas pela variação genética (VG). VG é, portanto, a diferença nas sequências de DNA entre indivíduos de uma população e pode ser causada por erros de reparo na maquinaria de replicação. A variação ocorre nas células germinativas e somáticas. Somente a variação que surge nas células germinativas pode ser herdada de um indivíduo por outro e afetar a dinâmica populacional e, em última análise, a evolução¹⁹.

Grandes alterações no genoma humano podem não ter qualquer efeito, enquanto a alteração de um único nucleótido pode gerar impacto enorme. Mutações e recombinação são as principais fontes de variação. Existem três tipos de VG¹⁹:

1. polimorfismos de nucleotídeo único (SNPs) são os mais comuns, ocorrendo cerca de uma vez a cada 1.000 bases;
2. inserção ou deleção de um único trecho de sequência de DNA, que pode variar de dois a centenas de pares de bases de comprimento; e
3. rearranjos genéticos, capazes afetar vários genes ou grandes áreas de um cromossomo ao mesmo tempo. A VG inclui eventos de variação do número de cópias e de rearranjo cromossômico.

A maior parte da variação não tem sentido e não afeta a capacidade humana de sobreviver ou se adaptar. Por exemplo¹⁹:

- a) mutações silenciosas no DNA, que alteram o DNA, mas não a sequência de aminoácidos;
- b) outras mutações podem alterar a sequência de aminoácidos de uma proteína, mas não sua função global; e
- c) outros polimorfismos não parecem afetar em nada a sobrevivência humana.

Outras variações são positivas e melhoram a capacidade humana de sobreviver ou adaptar-se, como as mutações que causam anemia falciforme têm um efeito protetor contra a malária. Algumas variações levam a doenças, como distúrbios monogênicos de um único gene, incluindo as cardiomiopatias hereditárias. O efeito das VG no fenótipo (tamanho do efeito) segue um gradiente de nenhum (indiscernível) a grande (cl clinicamente consequente)¹⁹.

A grande maioria das VG não tem efeitos biológicos significativos, sendo as causadoras de grandes efeitos fenotípicos geralmente responsáveis por distúrbios de um único gene, que exibem padrões de herança mendelianos. Os distúrbios complexos e poligênicos são principalmente devidos a muitas VG comuns, cada uma exercendo efeitos pequenos e indiscerníveis, mas coletivamente e por meio de interações com fatores não genéticos, influenciando o risco do fenótipo complexo, a exemplo

da doença arterial coronariana (DAC). As VG são classificadas funcionalmente como patogênicas, com probabilidade patogênica, de significado incerto e, muitas vezes, benigna¹⁹.

4. CONDIÇÕES CARDIOVASCULARES GENÉTICAS

A DCV é causada por fatores genéticos e ambientais. Em todas as condições, a interação dos genes com o meio ambiente é complexa e afeta profundamente o fenótipo. As condições cardiovasculares genéticas podem apresentar penetrância incompleta ou relacionada com a idade – os indivíduos podem não apresentar sinais da doença até uma certa idade –, até que fatores ambientais ou de estilo de vida precipitem a manifestação de sinais físicos da doença. Um exemplo é a cardiomiopatia hipertrófica (CMH), que geralmente se manifesta no início da adolescência, durante períodos de rápido crescimento somático²⁰.

As DCV genéticas também demonstram expressividade variável, em que diferentes membros da família com a mesma mutação genética expressam a doença de maneiras diferentes, ou seja, com gravidade variável. A expressividade depende de moduladores ambientais, de estilo de vida e genéticos. Condições cardiovasculares genéticas demonstram sobreposição clínica e genética, o que pode complicar a interpretação dos resultados dos testes genéticos. Apesar disso, o conhecimento da natureza genética de uma doença específica pode ser importante – não só pode informar a necessidade de rastreamento familiar e, portanto, de diagnóstico e tratamento precoces para retardar o início da doença, mas também pode auxiliar na estratificação do risco de morte súbita cardíaca (MSC), afetando potencialmente as decisões de tratamento e manejo²⁰.

As condições cardiovasculares genéticas podem ser mendelianas – devido a um defeito de um único gene –, não mendelianas – decorrente de VG complexas e comuns –, ou mitocondriais. A maioria apresenta heterogeneidade significativa, isso é, locus, alélica e fenotípica. A heterogeneidade do locus se refere ao fenômeno em que numerosos genes podem resultar no mesmo fenótipo clínico, como, por exemplo, mais de 20 genes, principalmente do sarcômero, foram envolvidos na etiologia da CMH. A heterogeneidade alélica denota várias mutações, ou alelos, dentro de um gene, que podem causar a mesma condição. A heterogeneidade fenotípica corresponde a mutações no mesmo gene, causando diferentes fenótipos. Um exemplo são as mutações no gene MYH7, que podem causar CMH, cardiomiopatia dilatada (CMD), não compactação do ventrículo esquerdo (NCVE) ou miocardiopatia restritiva (MCR) e também podem estar associadas à miopatia²¹.

Da mesma forma, as mutações do gene SCN5A não causam apenas síndromes de arritmia, como a síndrome do QT longo (SQTL), a síndrome do QT curto (SQTS) e a síndrome de Brugada, mas também a CMD. Essa diversidade genética significa que muitas mutações podem ser privadas,

definidas pela sua presença apenas em famílias individuais, sendo que 60 a 90% são descritas como privadas no contexto de cardiomiopatias²¹.

Foram descritas mutações recorrentes ou fundadoras para certas condições e podem ter implicações importantes para determinadas condições encontradas na África do Sul, incluindo SQT, CMH e hipercolesterolemia familiar (HF). Distúrbios de gene único podem ser herdados como autossômicos dominantes, como CMH e CMD; autossômicos recessivos, a exemplo de SQT, cardiomiopatia arritmogênica do ventrículo direito (ARVC) com síndrome de Naxos; ou ligados ao cromossomo X, representados pela distrofia muscular de Duchenne com envolvimento cardíaco²².

Importante ressaltar que a falta de histórico familiar não implica que a doença não tenha uma base genética, pois pode representar uma mutação de novo, penetrância incompleta ou uma história familiar não informativa. Traços complexos associados a estados poligênicos, como níveis séricos de colesterol de lipoproteína de baixa densidade (LDL) e DAC, são extremamente comuns. Por isso, a heterogeneidade genética das VG em todo o espectro de frequência pode ser a regra. Também é necessário considerar os triglicerídeos plasmáticos, pois estima-se que cerca de 50% de sua variabilidade interindividual seja baseada nas VG²³.

5. DOENÇAS GENÉTICAS RARAS E RISCO AUMENTADO DE DCV

Entre várias doenças genéticas raras associadas ao aumento do risco de DCV, os distúrbios lipídicos hereditários são os mais importantes a serem observados. A hipercolesterolemia familiar (HF), causada por mutação(ões) genética(s) no receptor da lipoproteína de baixa densidade (LDL) ou em seu gene associado, é uma das doenças mais importantes neste contexto²⁴⁻²⁶. Pacientes com HF normalmente apresentam elevação extrema do colesterol LDL (LDL-C), xantomas tendinosos e DCV prematura. Embora esta doença seja categorizada como rara, a prevalência entre a população em geral foi estimada em 1 em 300^{27,28}.

Pacientes com HF apresentam risco extremamente elevado de DCV se não forem tratados, embora a intervenção precoce com o uso de estatinas possa compensar o risco²⁹. Nesse caso, é necessário se manter muito mais atento à detecção da HF. Além da HF, indivíduos que apresentam uma mutação prejudicial rara – 1 em 1.000 indivíduos – no membro 5 da subfamília G do cassete de ligação ao ATP (ABCG5) apresentaram risco aumentado de DCV³⁰. Por outro lado, lipoproteínas ricas em triglicerídeos têm sido consideradas fator causal de DCV. Por exemplo, 1 em cada 250 indivíduos com triglicerídeos elevados por meio de uma mutação prejudicial na lipase lipoproteica tem uma probabilidade aumentada de 1,8 vezes para DCV³¹.

Além disso, 1 em cada 3.000 indivíduos com triglicerídeos elevados causado por uma mutação prejudicial na apolipoproteína A5 (APOA5) tem uma probabilidade 4,5 vezes maior de desenvolver DCV³². Indivíduos com um polimorfismo de nucleotídeo único específico na lipoproteína A (LPA) – 1

em 50 indivíduos – exibiram aumento da LPA sérica e aumento das chances de DCV. Esses são exemplos de doenças genéticas raras hereditárias associadas à DCV³³.

6. EFEITO CARDIOPROTETOR

Além dos distúrbios associados a um risco aumentado de DCV, existem diversas situações hereditárias em que variações genéticas raras contribuem para a proteção contra DCV. Nesse sentido, 1 em cada 150 indivíduos com níveis reduzidos de triglicerídeos causados por uma mutação prejudicial na apolipoproteína C3 (APOC3) apresentou risco reduzido de DCV³⁴. Pacientes com APOC3 nocauteados, por sua vez, apresentaram acentuado embotamento do aumento pós-prandial de triglicerídeos³⁵. Da mesma forma, 1 em cada 300 indivíduos que apresentaram hipolipidemia combinada por meio de uma mutação prejudicial no tipo 3 da angiopoietina (ANGPTL3) exibiu um risco reduzido de DCV³⁶.

Além disso, indivíduos com uma mutação prejudicial na proteína de transferência de éster de colesterol (CETP) demonstraram um risco reduzido de DCV, provavelmente decorrente de níveis reduzidos de LDL-C, em vez do aumento dos níveis de colesterol de lipoproteína de alta densidade³⁷. Outros exemplos de nocaute cardioprotetor humano incluem hipobetalipoproteinemia familiar e deficiência na proteína de transferência de triglicerídeos microssomais (MTTP). Pacientes com hipobetalipoproteinemia familiar com mutação de perda de função na apolipoproteína B (APOB) apresentaram risco extremamente menor de DCV, relacionado à redução de lipoproteínas aterogênicas contendo APOB, incluindo LDL-C, triglicerídeos e LPA em conjunto³⁸. Além disso, pacientes com deficiência de MTTP tiveram efeito protetor para aumento pós-prandial da lipoproteína remanescente e níveis extremamente baixos de LDL-C³⁹.

7. VARIAÇÕES GENÉTICAS COMUNS E DCV

Ao contrário das variações genéticas raras, os efeitos das VG comuns nas doenças são normalmente pequenos. Considerando que estudos de associação genômica ampla (GWAS) revelaram muitas VG comuns associadas à DCV^{40,41}, os pesquisadores consideraram que uma agregação de VG comuns em uma única pontuação poderia ser clinicamente útil. A tentativa inicial de desenvolver um escore de risco poligênico (PRS) foi publicada em 2010, com base em 13 variações de nucleotídeo único (SNVs) associadas a GWAS de ancestrais europeus – desenho de caso-controle e coorte prospectiva –, sendo posteriormente testado se o PRS estava associado a eventos de DCV entre coortes independentes. Foi encontrada uma associação significativa entre os eventos PRS e aterosclerose. Porém, naquela época, não foi possível mostrar sua utilidade na característica

operacional do receptor (ROC) e na análise de melhoria de reclassificação líquida⁴².

Em 2015, Mega et al⁴³ ampliaram o número de variações genéticas comuns para 27, buscando determinar se um PRS supera a reclassificação a partir de fatores de risco tradicionais. Eles descobriram que um PRS com base em 27 variações genéticas comuns ultrapassava seu limite. A comparação do poder entre um PRS contendo 27 SNVs com outro contendo 50 SNVs mostrou que uma maior quantidade de SNVs aumenta seu poder preditivo, independentemente da informação do histórico familiar⁴⁴. Um PRS contendo 12 SNVs associado à fibrilação atrial, por sua vez, foi associado a eventos de acidente vascular cerebral (AVC) isquêmico, possivelmente AVC cardioembólico⁴⁵.

Khera et al⁴⁶, por sua vez, verificaram que um PRS com cerca de 6 milhões de SNVs, para prever aterosclerose, estava altamente relacionado a eventos reais de aterosclerose de forma dependente da pontuação, enquanto Hachiya et al⁴⁷ relataram que um PRS de todo o genoma – compreendendo mais de 350 mil VG comuns – foi associado a eventos de AVC isquêmico entre a população japonesa em geral, independente de outros fatores ambientais. Para isso, eles usaram estatísticas resumidas do GWAS do BioBank Japan Project, do Tohoku Medical Megabank Project, do estudo prospectivo baseado no Japan Public Health Center e do Japan Multi-Institutional Collaborative Cohort Study e avaliaram os eventos de AVC isquêmico do Hisayama, um estudo prospectivo baseado em dados iniciais de 1961, que visa investigar a epidemiologia de aterosclerose em uma pequena cidade na ilha japonesa de Kyushu.

Em seu estudo, Wang et al⁴⁸ mostraram que uma PRS de todo o genoma, compreendendo mais 6 milhões de VG comuns, estava associada à DAC entre as populações da Índia e de Bangladesh. Para isso, eles usaram estatísticas resumidas do GWAS da ascendência europeia para fazer um PRS de todo o genoma e o ajustaram para a ancestralidade a partir de um conjunto de dados de sequenciação do genoma completo de indivíduos dessas regiões. Os resultados indicam que o impacto cumulativo de variantes comuns de ADN, que agora é possível quantificar utilizando um PRS, é um importante fator de risco de DAC, mesmo entre indivíduos de ascendência locais.

Recentemente, Koyama et al⁴⁹ mostraram que um PRS transétnico em todo o genoma superou um escore de risco específico da etnia na previsão de DAC entre populações japonesas. Para chegarem a essa conclusão, os pesquisadores realizaram uma meta-análise trans étnica, combinando GWAS japonês, CardiogramC4D (C4D) e UK Biobank e fizeram um PRS transétnico em todo o genoma. Além disso, as variações genéticas mais comuns com significância nominal mostraram uma direção de efeito consistente entre ancestrais japoneses e europeus.

8. DETERMINAÇÃO MONOGÊNICA VS. POLIGÊNICA

A maioria das DCV e de seus fatores de risco têm antecedentes poligênicos, envolvendo, dessa forma, a interação entre fatores de risco ambientais e de estilo de vida com alelos de risco de dezenas de polimorfismos. Porém, as condições monogênicas podem levar a DCV prematura grave e morte precoce se não forem reconhecidas e tratadas. Conforme mencionado, a doença monogênica mais comum que leva à DCV prematura é a hipercolesterolemia familiar (HF), causada principalmente por mutações nos genes do receptor LDL (LDLR), apolipoproteína B (APOB) e PCSK-9⁵⁰.

As frequências relativas das variantes monogênicas podem variar ligeiramente entre as diferentes populações, porém as mais frequentes são as mutações no LDLR⁵¹. Embora mais de 2.900 mutações no LDLR tenham sido identificadas, aproximadamente mil delas são consideradas a causa da HF. Em contraste com as mutações missense únicas no gene APOB, mutações patogênicas no gene LDLR são principalmente substituições exônicas e rearranjos missense⁵².

A cardiomiopatia hipertrófica (CMH) é a doença cardíaca familiar mais comum, com vasta heterogeneidade genética. Mutações em 11 ou mais genes que codificam proteínas do sarcômero cardíaco – mais de 1.400 variantes – são responsáveis ou associadas à CMH. Os testes genéticos também permitem a expansão do amplo espectro da doença e o diagnóstico de fenocópias da CMH com diferentes histórias naturais e opções de tratamento. Isso, no entanto, não é considerado uma estratégia confiável para prever o prognóstico⁵³.

Outras DCV monogênicas são bastante raras em comparação com a HF, como a sitosterolemia ou as síndromes de Marfan, que ocorrem com frequências inferiores a 1:1000, e as frequências de muitas outras doenças são tão raras que nem sequer foram determinadas⁵³.

A sitosterolemia, por sua vez, é uma doença autossômica recessiva rara, clinicamente semelhante à HF. Mutações homozigóticas ou heterozigóticas compostas nos genes ABCG5 ou ABCG8, que levam ao aumento da absorção de esterol vegetal (principalmente sitosterol), e concentrações plasmáticas, xantomas e aterosclerose acelerada foram reconhecidas como a base molecular da doença^{54,55}.

Doença autossômica dominante que apresenta alta penetrância e expressão variável, a síndrome de Marfan é causada por muitos tipos diferentes de mutações na fibrilina 1 (FBN1) e se manifesta principalmente como anormalidades cardiovasculares, mas também esqueléticas e oculares. Os indivíduos afetados são geralmente muito altos e têm membros longos, rostos longos, dedos das mãos e dos pés longos, hipomusculatura e deformidades no tórax, coluna, quadril e pés⁵⁶.

Mais de 100 DCV monogênicas foram identificadas e pelo menos 10 milhões de pessoas em todo o mundo podem ter algumas delas. Essas

doenças são caracterizadas por sintomas de início precoce, geralmente graves, mau prognóstico e altas taxas de mortalidade e incapacidade. Por isso, não podem ser subestimadas, subdiagnosticadas ou subtratadas⁵³.

9. ESTUDOS DE ASSOCIAÇÃO GENÔMICA AMPLA (GWAS)

Após a era dos estudos de genes candidatos e do mapeamento cromossômico, o GWAS melhorou e ampliou significativamente a compreensão do contexto genético de muitas doenças não transmissíveis, incluindo DCV e seus fatores de risco de DCV. O princípio GWAS é livre de hipóteses. Essa abordagem levou à detecção de muitas variantes significativas – seguidas da identificação de novos genes – com importância clínica completamente desconhecida⁵⁷.

Os primeiros GWAS que tratam do risco de DCV ou seus fatores de risco de DCV foram publicados há aproximadamente 15 anos^{58,59}. Os GWAS levaram à detecção dos determinantes genéticos mais importantes de DCV, que são representados por SNPs (polimorfismos de nucleotídeo único) na região 9p21.3 do cromossomo humano. As variantes foram detectadas em uma região livre de genes – deserto de genes –, posteriormente reconhecida como RNA regulador não codificante longo ANRIL (RNA não codificante antisense no locus INK4; localizado dentro do cluster de genes p15/CDKN2B-p16/CDKN2A-p14/ARF) loci⁶⁰.

O alelo de risco está associado a um risco aumentado de infarto do miocárdio (IM) em aproximadamente 30 a 35%, sendo esse efeito é relativamente homogêneo em diferentes populações e grupos étnicos. É importante ressaltar que as variantes detectadas não estão associadas a nenhum dos fatores de risco tradicionais de DCV (com exceção do diabetes), apontando para mecanismos até agora desconhecidos que levam à aterosclerose⁶⁰. As variantes nestes loci são associadas a um espectro mais amplo de doenças não transmissíveis. Por exemplo, associações foram demonstradas para diferentes tipos de câncer, glaucoma ou mesmo autismo⁶¹⁻⁶³. Essas descobertas destacam a importância destes loci e dos SNPs agrupados como um hotspot genético excepcional como base de SNPs associados a diferentes doenças⁶⁰.

O segundo exemplo do novo gene, que foi detectado devido ao GWAS, é a sortilina. Os sinais GWAS dentro do cluster de genes CELSR2 / PSRC1 / SORT1 estavam entre os sinais mais fortes associados ao risco de DCV e aos níveis plasmáticos de colesterol LDL^{58,64}. Nesse caso, os mecanismos pelos quais o SORT1 influencia os níveis de colesterol plasmático eram desconhecidos. SORT1 codifica um receptor de classificação multiligante que é expresso principalmente no fígado e desempenha um papel no tráfego intracelular. Liga-se às apolipoproteínas E, B e A5, que são proteínas importantes que atuam no metabolismo lipídico⁶⁵.

SORT1 influencia o transporte de VLDL por meio do complexo de Golgi hepático e simultaneamente interage com PCSK9 e influencia a

degradação de LDLR, podendo servir como um receptor alternativo de LDL de baixa capacidade⁶⁶. Embora seus efeitos nos níveis plasmáticos de colesterol e no risco de IM tenham sido bem comprovados e repetidamente confirmados, os resultados de modelos animais não são uniformes e às vezes mostram resultados conflitantes^{67,68}.

Apesar do importante papel do SORT1 na determinação dos níveis de colesterol plasmático, um grande estudo não conseguiu detectar qualquer mutação associada à HF nesse gene. Como o gene codifica a proteína responsável pelo transporte intracelular do colesterol, as mutações nesse gene podem ser gravemente deletérias e levar a consequências letais no útero. Isto pode explicar por que essas mutações não ocorrem na população⁶⁹.

Além do SORT1, o FTO ganhou interesse multidisciplinar, sendo considerado, segundo o GWAS, o gene associado à massa gorda e à obesidade e a um risco aumentado de desenvolvimento de diabetes mellitus tipo 2 (DM2)⁷⁰. Variantes em agrupamento de desequilíbrio de ligação dentro do primeiro íntron do gene são responsáveis pelo aumento do risco. As associações com o índice de massa corporal (IMC) e DM2 foram confirmadas em estudos posteriores, e a associação com o IMC foi descrita em todas as principais etnias, com exceção dos negros africanos, nos quais a frequência do alelo de risco e a proporção da variação do IMC explicados foram muito mais baixos⁷¹.

A contribuição das variantes do FTO para o risco de IM foi descrita logo após as primeiras associações, seguida pelo reconhecimento de seu papel na insuficiência renal, doença de Alzheimer, complicações do diabetes, e até mesmo na determinação da mortalidade total⁷²⁻⁷⁷. Semelhante ao ANRIL, a função do FTO é regulatória e não estrutural ou de transporte. Em estudo, Tung et al⁷⁸ sugeriram que as variantes exercem seus efeitos por meio de outro gene localizado em um cluster (RPGRIP1-*/*FTO/*IRX3*) com FTO, o *IRX3* (Iroquois homeobox protein 3).

O *IRX3*, cujo promotor se liga a intensificadores localizados no primeiro íntron do FTO e cuja expressão é influenciada pela marcação de variantes do FTO, também foi associado ao peso corporal em modelos animais. O *IRX3* é altamente expresso no pâncreas, sugerindo suscetibilidade ao FTO/*IRX3* por meio do efeito potencial da secreção de insulina⁷⁸. Os papéis do FTO como um importante modificador epigenético, capaz de influenciar a metilação do ácido nucleico, a determinação do comprimento dos telômeros e de servir como um coativador transcricional também foram descritos na literatura⁷⁹⁻⁸².

10. ABORDAGENS DE SEQUENCIAMENTO DE PRÓXIMA GERAÇÃO

As plataformas de sequenciamento de próxima geração diminuíram significativamente o custo do sequenciamento de DNA. Embora o sequenciamento completo do exoma e do genoma completo tenha sido usado

com sucesso para identificar novos genes para diversas formas mendelianas de DCV, o sequenciamento apenas do exoma (em vez de todo o genoma) é justificado na busca por causas genéticas de doenças hereditárias raras, pois a maioria dos alelos responsáveis pelos distúrbios mendelianos perturbam a sequência codificadora da proteína. O rendimento do sequenciamento do exoma na resolução dos distúrbios mendelianos é difícil de prever, pois resultados negativos não foram relatados rotineiramente⁸³.

Muitas vezes é difícil obter uma única mutação causal após o sequenciamento do exoma, devido aos seguintes fatores⁸³:

1. a VG causal pode não ser codificadora de proteína (ou seja, localizada em um íntron);
2. a VG causal pode ser codificadora de proteínas, mas o gene relevante não foi sequenciado com sucesso;
3. se a mutação causal não for totalmente penetrante, estará presente tanto em indivíduos fenotipicamente afetados como não afetados;
4. a segregação de um fenótipo em uma família pode ser devido a fatores não genéticos – por exemplo, em uma família multigeracional, onde vários indivíduos são afetados por IM, o padrão pode ser devido a um novo gene mendeliano ou a maus hábitos de vida partilhados pela família;
5. em contraste com as substituições de nucleotídeos únicos, os métodos para identificar pequenas deleções de inserção e alterações no número de cópias a partir de dados de sequência de leitura curta são imprecisos.

Para fenótipos complexos, como, por exemplo, IM, que surgem após décadas de patologia, é fundamental distinguir mutações missense funcionais versus neutras. Embora os avanços nas técnicas de sequenciamento e o desenvolvimento de várias ferramentas de previsão de patogenicidade e recursos disponíveis sobre a frequência de variantes em grandes populações tenham sido informativos, a aplicabilidade clínica continua a ser um desafio⁸³.

11. A IMPORTÂNCIA DA NUTRIGENÉTICA

Na grande maioria das doenças não transmissíveis, nem os genes, nem o ambiente ou o estilo de vida individualmente são suficientes para explicar completamente o risco da doença. Assim, é necessário compreender as interações entre os genes e o ambiente, especialmente entre os genes e a dieta. Por fatores ambientais e de estilo de vida, uma dieta pouco saudável – além do tabagismo – é uma das principais causas de mortalidade e morbidade em todo o mundo. O projeto Global Burden of Disease estimou que, em 2015, os fatores de risco nutricionais foram responsáveis por mais mortes e doenças em todo o mundo do que qualquer outro risco⁸⁴.

Nesse caso, uma importante área de pesquisa é a identificação de alvos genéticos na medicina e nutrição personalizada. A interação entre hábitos alimentares e genes é extremamente complexa e pode ocorrer em ambos os sentidos: enquanto características genéticas específicas podem influenciar o efeito da dieta nas características bioquímicas ou antropométricas (nutrigenética), a alimentação também pode ter impacto na expressão genética (nutrigenômica)⁸⁴.

A nutrigenética conta com vários exemplos ilustrativos que mostram como os SNPs podem influenciar o efeito dos nutrientes consumidos nos lipídios plasmáticos ou no peso corporal. O colesterol 7 alfa-hidroxilase (CYP7A1) é a enzima limitante da taxa na cascata de síntese de ácidos biliares, a única via metabólica para a eliminação do colesterol do corpo. Existem vários polimorfismos funcionais na região promotora do CYP7A1⁸⁵. No estudo pós-MONICA, foi demonstrado que o rs3808607 influenciou significativamente a diminuição do colesterol em um subconjunto de homens após mudanças marcantes nos hábitos alimentares – causadas por questões socioeconômicas na República Tcheca entre 1988 e 1996 –, sugerindo a maior sensibilidade dos homocigotos CC⁸⁶. Os resultados foram posteriormente confirmados em estudos de intervenção baseados na ingestão de colesterol na dieta em voluntários do sexo masculino⁸⁷ e em ensaios randomizados focados no consumo de esterois vegetais⁸⁸ ou intervenções baseadas no consumo de cafesterol⁸⁹.

O gene FTO, por exemplo, interage com muitos fatores dietéticos. Indivíduos com baixa ingestão de proteínas e o alelo aumentador de IMC do FTO apresentam os valores de IMC mais altos, e essa interação é particularmente significativa em diferentes populações asiáticas⁹⁰. A modificação do efeito do FTO nos valores do IMC por meio da ingestão de proteínas também foi encontrada em crianças e adolescentes⁹¹. O maior peso ao nascer também atenuou uma associação entre os genótipos FTO e os valores de IMC na idade adulta⁹².

Considerada um fator de risco para IM e AVC, a homocisteína está associada à ingestão dietética de folato. Foi demonstrado que o efeito do polimorfismo do metileno tetraidrofolato redutase (MTHFR) na concentração de homocisteína é maior em regiões com baixa ingestão de folato do que em regiões onde a fortificação com folato é comum. Esse risco é associado a variantes dentro do ANRIL, que pode ser modificado pelos hábitos alimentares⁹³. Foi descrito que o aumento da ingestão de bebidas açucaradas interage com variantes do ANRIL. Um risco aumentado de IM não fatal foi observado apenas em indivíduos que consumiram mais de 2 porções diárias⁹⁴.

12. FARMACOGENÉTICA DO TRATAMENTO DE DCV

O metabolismo, os efeitos e os efeitos colaterais dos medicamentos estão sendo determinados e/ou modificados pela base genética. A

farmacogenética contribuirá com a compreensão das relações complexas e a determinar abordagens individualizadas/personalizadas. Existe uma variabilidade interpaciente significativa na resposta ao medicamento, grande parte da qual tem base genética. Especificamente, os genótipos podem influenciar o metabolismo, o transporte e a sensibilidade de uma pessoa a um medicamento⁹⁵. Na farmacogenética, são analisadas as interações entre variantes genéticas e eficácia de medicamentos e/ou suscetibilidade a efeitos colaterais indesejáveis. Esse campo tem o potencial de melhorar os resultados de saúde, identificando indivíduos que apresentam maior benefício com o tratamento ou que correm maior risco de danos causados pela intolerância aos medicamentos⁹⁶.

As estatinas, por exemplo, são inibidores da hidroximetilglutaril CoA-redutase e estão entre os medicamentos mais utilizados para controle do colesterol. Apesar da prevalência relativamente baixa de efeitos indesejados, o número de indivíduos afetados é grande, de acordo com a quantidade de pessoas que fazem uso do medicamento. Existem, nesse caso, vários genes com potencial para detectar indivíduos propensos a manifestar eventos adversos ao uso de estatinas, principalmente sintomas musculares^{97,98}.

O transportador considerado o melhor para transportes de medicamentos é o SLCO1B1. O gene codifica um polipeptídeo transportador de ânions orgânico OATP1B1, que regula a captação hepática de estatinas. Uma variante comum (rs4363657) dentro deste gene está associada a um risco significativamente aumentado de miopatia, e os portadores de dois alelos de risco têm um risco 16 vezes aumentado⁹⁹. Estudos posteriores sugeriram que esse risco é limitado a indivíduos em altas doses de estatina –pelo menos 40 mg por dia –, especialmente a pacientes tratados com sinvastatina¹⁰⁰⁻¹⁰¹. Para o tratamento da hipertensão, uma importante classe de medicamentos são os betabloqueadores. Recomenda-se examinar as variantes do CYP2D6 para obter a dosagem ideal e evitar efeitos adversos causados por essa classe de medicamentos¹⁰².

13. EPIGENÉTICA

O termo epigenética foi diversas vezes redefinido e, recentemente, a definição mais aceita é que a informação epigenética representa o tipo de informação genética, que não está diretamente incluída na sequência de DNA. Existem várias características mútuas de fatores epigenéticos. São reversíveis e não estáveis ao longo de toda a vida e podem ser influenciados pelo estilo de vida, por exemplo, pela prática de atividade física, tabagismo, hábitos alimentares. Pelo menos alguns deles (metilações do DNA) são claramente hereditários de forma semelhante à sequência do DNA. As mudanças epigenéticas têm principalmente efeitos regulatórios. Existem dois tipos principais de informações epigenéticas potencialmente associadas à DCV que são comumente analisadas: RNA não codificador regulatório, representado principalmente por microRNA (miRNA); e metilação do DNA¹⁰³.

Apesar da modificação das histonas – principalmente acetilação, metilação e fosforilação –, que pode potencialmente afetar a replicação do DNA, a condensação cromossômica ou o splicing alternativo de genes pode ter consequências importantes em conexão com DCV, porém ainda faltam informações mais consistentes sobre essa relação¹⁰⁴.

13.1 miRNA REGULATÓRIO NÃO CODIFICADOR

MicroRNAs (miRNAs) são moléculas de RNA de fita simples não codificantes, endógenas, curtas, com cerca de 22 nucleotídeos de comprimento, que atuam como reguladores transcricionais e estão envolvidos em processos pós-transcricionais. Os miRNAs são derivados de transcrições que formam estruturas em gancho distintas. O processamento do grampo no miRNA maduro permite a formação de um complexo silenciador induzido por RNA (RISC)¹⁰⁵. Os miRNAs emparelham com mRNAs de direcionamento se ligando a diferentes regiões genéticas – região 3' não traduzida (3'UTR), 5'UTR, sequências promotoras ou codificantes. A ligação do miRNA pode reprimir ou ativar a tradução. O local de ligação para a regulação da tradução se concentra na sequência madura do miRNA, chamada de região semente¹⁰⁶.

A desregulação da expressão de miRNA desempenha um papel importante na patogênese de várias doenças, incluindo as DVC. Alterações na expressão e/ou função do miRNA têm sido associadas a várias complicações cardiovasculares, como IM, hipertrofia cardíaca, cardiomiopatia ou arritmias¹⁰⁷. Os miRNAs são expressos em cardiomiócitos, fibroblastos, células endoteliais e células musculares lisas vasculares e controlam praticamente todos os aspectos da biologia cardiovascular, incluindo remodelação cardíaca e fibrose, apoptose, inflamação, proliferação, angiogênese e metabolismo¹⁰⁸.

Também desempenham um papel relevante no IM, regulando a morte celular apoptótica, necrótica e autofágica. Muitos miRNAs são regulados diferencialmente no tecido cardíaco em resposta ao IM, dependendo do tipo de lesão miocárdica¹⁰⁹. Além disso, estão envolvidos em todas as fases do processo biológico da aterosclerose, ou seja, disfunção endotelial, adesão celular, desenvolvimento de placas e ruptura de placas. Células endoteliais, macrófagos e células musculares lisas, que participam nas vias de formação de placas e trombos, podem potencialmente liberar miRNAs na circulação sistêmica¹¹⁰.

Vários miRNAs foram associados a mecanismos regulatórios envolvidos na senescência das células endoteliais e regulam a inflamação vascular. Além das citocinas pró-inflamatórias, as alterações nos níveis de expressão de miRNA devido ao fluxo sanguíneo têm o potencial de afetar redes de genes que regulam a função das células musculares lisas endoteliais e vasculares, inflamação e aterosclerose¹¹¹.

Em resposta à disfunção endotelial e à infiltração de células inflamatórias, as células musculares lisas migram da média para a íntima e proliferam para formar lesões neointimais. A mudança de um fenótipo contrátil para um fenótipo proliferativo sintético em células musculares lisas é controlada por miRNAs, sendo alguns essenciais para a aquisição do fenótipo contrátil e integridade estrutural da aorta¹¹². Foi relatado que MiR-133 previne a mudança fenotípica de células musculares lisas, e miR-21, miR-221 e miR-222 promovem sobrevivência, proliferação e desdiferenciação dessas células¹¹³.

A captação de lipídios e as respostas inflamatórias em monócitos/macrófagos são reguladas por miRNAs, como miR-155 e miR-125a-5p^{114,115}. Como resultado, o acúmulo neointimal de células espumosas e estrias gordurosas pode ser reduzido, o que é o principal determinante do desenvolvimento e instabilidade da placa. Os miRNAs regulam as vias de sinalização e a homeostase lipídica, que alteram o equilíbrio da progressão e regressão da placa aterosclerótica, e foram identificados como potentes reguladores pós-transcricionais de genes envolvidos na regulação da homeostase do colesterol e oxidação de ácidos graxos, metabolismo de ácidos graxos e lipogênese, além de desempenharem um papel importante no metabolismo de HDL^{116,117}.

O miRNA circulante liberado das células pode ser detectado em praticamente todos os fluidos corporais humanos¹¹⁸. Ao contrário dos miRNAs intracelulares, os miRNAs circulantes apresentam estabilidade e resistência à degradação por RNases endógenas. Os miRNAs podem ser liberados na circulação sanguínea por vários mecanismos, incluindo secreção ativa, apoptose ou necrose. Foi proposto que os miRNAs circulantes residem em microvesículas, o que pode fornecer proteção contra a atividade da RNase e ser responsável pela liberação de miRNAs na circulação. Os miRNAs secretados por células desempenham um papel importante na comunicação célula a célula. A estabilidade dos miRNAs circulantes tem estimulado o interesse na sua utilização como biomarcadores para o diagnóstico e prognóstico de diversas doenças, incluindo DCV¹¹⁹.

13.2 METILAÇÃO DO DNA

A metilação do DNA parece ser a modificação epigenética do DNA mais importante e mais extensivamente estudada em associação com DCV¹²⁰. A metilação do DNA afeta a citosina nos locais CpG em todo o genoma. De todos os marcadores epigenéticos, a metilação do DNA é a mais estável e ocorre aproximadamente em cada segundo gene. Cerca de 70% de todos os CpGs no genoma humano são metilados¹²¹. Geralmente, o padrão global de metilação do DNA pode ser dentro de elementos nucleares intercalados (LINE-1) ou dentro de sequências ALU. As diferenças próximas aos genes candidatos dentro de seus elementos reguladores poderiam ser analisadas com o uso de sequenciamento comparativo de bissulfito.

Mudanças epigenéticas podem levar a um aumento tanto na maquinaria de transcrição quanto no silenciamento de genes. A ingestão suficiente de doadores de grupos metil, como folato e outras vitaminas B, por sua vez, é necessária para uma regulação epigenética ideal¹²².

Agha et al¹²³ realizaram um estudo de perfil de todo o epigenoma e verificaram que dos quase 500.000 CpGs, os níveis de metilação em mais de 50 locais de CpG estavam significativamente associados à ocorrência de DCV ou IM. Esses locais CpG influenciaram principalmente os genes envolvidos na homeostase do cálcio e na regulação dependente de cálcio, na remodelação cardíaca e na migração transendotelial de leucócitos.

A importância da nutrição pré-natal para o desenvolvimento de DCV na idade adulta foi sugerida em um estudo que avaliou seis loci sensíveis à nutrição pré-natal. O aumento da metilação no GNASAS – também conhecido como NESPAS, com um padrão de expressão altamente impresso envolvido na regulação da demanda fetal de nutrientes – foi associado a um risco aumentado de IM em mulheres¹²⁴. Os resultados do estudo alemão KORA¹²⁵ também apontaram para a importância da metilação do DNA para a determinação de lipídios plasmáticos. Aparentemente, muito mais locais CpG estão envolvidos na determinação dos triglicerídeos plasmáticos e do colesterol total do que na determinação dos níveis de colesterol LDL e HDL.

13.3 TELÔMEROS

Telômeros são complexos de nucleoproteínas localizados nas extremidades dos cromossomos lineares e protegem os cromossomos da degradação e fusão do DNA. Nos humanos, os telômeros consistem em milhares de hexanucleotídeos TTAGGG e um complexo proteico chamado abrigo. O comprimento dos telômeros é usado como um marcador da idade biológica/celular, pois eles ficam mais curtos a cada divisão celular¹²⁶.

O comprimento mais curto dos telômeros foi associado a um risco aumentado de mortalidade cardiovascular em estudos longitudinais^{127,128}. Além disso, alguns fatores de risco de DCV foram associados ao comprimento dos telômeros, como obesidade, lipídios plasmáticos ou hipertensão. Essas associações podem ser influenciadas pela idade dos indivíduos examinados e geralmente mostraram efeitos de heterogeneidade¹²⁹⁻¹³¹.

REFERÊNCIAS

1. Virani SS, Alonso A, Aparicio HJ, Benjamin EJ, Bittencourt MS, Callaway CW, et al. Heart disease and stroke statistics-2021 update: a report from the American heart association. *Circulation*. 2021;143:e254–743.

2. D'Agostino RB Sr, Vasan RS, Pencina MJ, Wolf PA, Cobain M, Massaro JM, et al. General cardiovascular risk profile for use in primary care: the Framingham Heart Study. *Circulation*. 2008;117:743–53.
3. Mahmood SS, Levy D, Vasan RS, Wang TJ. The framingham heart study and the epidemiology of cardiovascular disease: a historical perspective. *Lancet*. 2014;383:999–1008.
4. Andersson C, Johnson AD, Benjamin EJ, Levy D, Vasan RS. 70-year legacy of the Framingham Heart Study. *Nat Rev Cardiol*. 2019;16:687–98.
5. Ninomiya T. Japanese legacy cohort studies: the Hisayama study. *J Epidemiol*. 2018;28:44–51.
6. Honda T, Chen S, Hata J, Yoshida D, Hirakawa Y, Furuta Y, et al. Development and validation of a risk prediction model for atherosclerotic cardiovascular disease in Japanese adults: the Hisayama study. *J Atheroscler Thromb*. 2020.
7. Tada H, Usui S, Sakata K, Takamura M, Kawashiri MA. Challenges of precision medicine for atherosclerotic cardiovascular disease based on human genome information. *J Atheroscler Thromb*. 2021;28:59.
8. Tada H, Usui S, Sakata K, Takamura M, Kawashiri MA. Low-density lipoprotein cholesterol level cannot be too low: considerations from clinical trials, human genetics, and biology. *J Atheroscler Thromb*. 2020;27:489–98.
9. Tada H, Fujino N, Nomura A, Nakanishi C, Hayashi K, Takamura M, et al. Personalized medicine for cardiovascular diseases. *J Hum Genet*. 2021;66:67–74.
10. Williams RR, Hunt SC, Heiss G, Province MA, Bensen JT, Higgins M, et al. Usefulness of cardiovascular family history data for population-based preventive medicine and medical research (the health family tree study and the NHLBI family heart study). *Am J Cardiol*. 2001;87:129–35.
11. Lloyd-Jones DM, Nam BH, Sr D'Agostino RB, Levy D, Murabito JM, Wang TJ, et al. Parental cardiovascular disease as a risk factor for cardiovascular disease in middle-aged adults: a prospective study of parents and offspring. *JAMA*. 2004;291:2204–11.
12. Yeboah J, McClelland RL, Polonsky TS, Burke GL, Sibley CT, O'Leary D, et al. Comparison of novel risk markers for improvement in cardiovascular risk assessment in intermediate-risk individuals. *JAMA*. 2012;308:788–95.

13. Musunuru K, Kathiresan S. Genetics of common, complex coronary artery disease. *Cell*. 2019;177:132–45.
14. Elkon R, Agami R. Characterization of noncoding regulatory DNA in the human genome. *Nat Biotechnol*. 2017;35:732–46.
15. Portela A, Esteller M. Epigenetic modifications and human disease. *Nat Biotechnol*. 2010;28:1057–68.
16. McPherson R, Tybjaerg-Hansen A. Genetics of coronary artery disease. *Circ Res*. 2016;118:564–78.
17. Kathiresan S, Srivastava D. Genetics of human cardiovascular disease. *Cell*. 2012;148:1242–57.
18. Turcot V, Lu Y, Highland HM, Schurmann C, Justice AE, Fine RS, et al. Protein-altering variants associated with body mass index implicate pathways that control energy intake and expenditure in obesity. *Nat Genet*. 2018;50:26–41.
19. Fieggen K, Ntusi NAB. Understanding the genetic basis of human health and disease: Role of molecular genetics in diagnosis and prognostication. *S Afr Med J*. 2019;109(4):204-206.
20. Ackerman MJ, Priori SG, Willems S, et al. HRS/EHRA expert consensus statement on the state of genetic testing for the channelopathies and cardiomyopathies. *Europace*. 2011;13(8):1077-1109.
21. Burke MA, Cook SA, Seidman JG, Seidman CE. Clinical and mechanistic insights into the genetics of cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol*. 2016;68(25):2871-2886.
22. Charron P, Arad M, Arbustini E, et al. Genetic counselling and testing in cardiomyopathies: A position statement of the European Society of Cardiology Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases. *Eur Heart J* 2010;31(22):2715-2728.
23. Johansen CT, Wang J, Lanktree MB, et al. *Nat Genet* 2010;42(8):684-687.
24. Harada-Shiba M, Arai H, Ishigaki Y, Ishibashi S, Okamura T, Ogura M, et al. Guidelines for diagnosis and treatment of familial hypercholesterolemia 2017. *J Atheroscler Thromb*. 2018;25:751–70.
25. Tada H, Takamura M, Kawashiri MA. Familial hypercholesterolemia: a narrative review on diagnosis and management strategies for children and adolescents. *Vasc Health Risk Manag*. 2021;17:59–67.

26. Tada H, Hori M, Nomura A, Hosomichi K, Nohara A, Kawashiri MA, et al. A catalog of the pathogenic mutations of LDL receptor gene in Japanese familial hypercholesterolemia. *J Clin Lipidol.* 2020;14:346–51.
27. Beheshti SO, Madsen CM, Varbo A, Nordestgaard BG. Worldwide prevalence of familial hypercholesterolemia: meta-analyses of 11 million subjects. *J Am Coll Cardiol.* 2020;75:2553–66.
28. Hu P, Dharmayat KI, Stevens CAT, Sharabiani MTA, Jones RS, Watts GF, et al. Prevalence of familial hypercholesterolemia among the general population and patients with atherosclerotic cardiovascular disease: a systematic review and meta-analysis. *Circulation.* 2020;141:1742–59.
29. Tada H, Okada H, Nomura A, Nohara A, Yamagishi M, Takamura M, et al. Prognostic impact of cascade screening for familial hypercholesterolemia on cardiovascular events. *J Clin Lipidol.* 2021;15:358–65 .
30. Nomura A, Ermdin CA, Won HH, Peloso GM, Natarajan P, Ardissino D, et al. Heterozygous ABCG5 gene deficiency and risk of coronary artery disease. *Circ Genom Precis Med.* 2020;13:417–23.
31. Khera AV, Won HH, Peloso GM, O’Dushlaine C, Liu D, Stitzel NO, et al. Association of rare and common variation in the lipoprotein lipase gene with coronary artery disease. *JAMA.* 2017;317:937–46.
32. Do R, Stitzel NO, Won HH, Jørgensen AB, Duga S, Angelica Merlini P, et al. Exome sequencing identifies rare LDLR and APOA5 alleles conferring risk for myocardial infarction. *Nature.* 2015;518:102–6.
33. Clarke R, Peden JF, Hopewell JC, Kyriakou T, Goel A, Heath SC, et al. Genetic variants associated with Lp(a) lipoprotein level and coronary disease. *N Engl J Med.* 2009;361:2518–28.
34. Crosby J, Peloso GM, Auer PL, Crosslin DR, Stitzel NO, Lange LA, et al. Loss-of-function mutations in APOC3, triglycerides, and coronary disease. *N Engl J Med.* 2014;371:22–31.
35. Saleheen D, Natarajan P, Armean IM, Zhao W, Rasheed A, Khetarpal SA, et al. Human knockouts and phenotypic analysis in a cohort with a high rate of consanguinity. *Nature.* 2017;544:235–9.
36. Stitzel NO, Khera AV, Wang X, Bierhals AJ, Vourakis AC, Sperry AE, et al. ANGPTL3 deficiency and protection against coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol.* 2017;69:2054–63.

37. Nomura A, Won HH, Khera AV, Takeuchi F, Ito K, McCarthy S, et al. Protein-truncating variants at the cholesteryl ester transfer protein gene and risk for coronary heart disease. *Circ Res.* 2017;121:81–8.
38. Peloso GM, Nomura A, Khera AV, Chaffin M, Won HH, Ardissino D, et al. Rare protein-truncating variants in APOB, lower low-density lipoprotein cholesterol, and protection against coronary heart disease. *Circ Genom Precis Med.* 2019;12:e002376.
39. Kawashiri MA, Tada H, Hashimoto M, Taniyama M, Nakano T, Nakajima K, et al. Extreme contrast of postprandial remnant-like particles formed in abetalipoproteinemia and homozygous familial hypobetalipoproteinemia. *JIMD Rep.* 2015;22:85–94.
40. Klarin D, Zhu QM, Emdin CA, Chaffin M, Horner S, McMillan BJ, et al. Genetic analysis in UK Biobank links insulin resistance and transendothelial migration pathways to coronary artery disease. *Nat Genet.* 2017;49:1392–7.
41. van der Harst P, Verweij N. Identification of 64 novel genetic loci provides an expanded view on the genetic architecture of coronary artery disease. *Circ Res.* 2018;122:433–43.
42. Ripatti S, Tikkanen E, Orho-Melander M, Havulinna AS, Silander K, Sharma A, et al. A multilocus genetic risk score for coronary heart disease: case-control and prospective cohort analyses. *Lancet.* 2010;376:1393–400.
43. Mega JL, Stitzel NO, Smith JG, Chasman DI, Caulfield M, Devlin JJ, et al. Genetic risk, coronary heart disease events, and the clinical benefit of statin therapy: an analysis of primary and secondary prevention trials. *Lancet.* 2015;385:2264–71.
44. Tada H, Melander O, Louie JZ, Catanese JJ, Rowland CM, Devlin JJ, et al. Risk prediction by genetic risk scores for coronary heart disease is independent of self-reported family history. *Eur Heart J.* 2016;37:561–7.
45. Tada H, Shiffman D, Smith JG, Sjögren M, Lubitz SA, Ellinor PT, et al. Twelve-single nucleotide polymorphism genetic risk score identifies individuals at increased risk for future atrial fibrillation and stroke. *Stroke.* 2014;45:2856–62.
46. Khera AV, Chaffin M, Aragam KG, Haas ME, Roselli C, Choi SH, et al. Genome-wide polygenic scores for common diseases identify individuals with risk equivalent to monogenic mutations. *Nat Genet.* 2018;50:1219–24.

47. Hachiya T, Hata J, Hirakawa Y, Yoshida D, Furuta Y, Kitazono T, et al. Genome-wide polygenic score and the risk of ischemic stroke in a prospective cohort: the Hisayama study. *Stroke*. 2020;51:759–65.
48. Wang M, Menon R, Mishra S, Patel AP, Chaffin M, Tanneeru D, et al. Validation of a genome-wide polygenic score for coronary artery disease in South Asians. *J Am Coll Cardiol*. 2020;76:703–14.
49. Koyama S, Ito K, Terao C, Akiyama M, Horikoshi M, Momozawa Y, et al. Population-specific and trans-ancestry genome-wide analyses identify distinct and shared genetic risk loci for coronary artery disease. *Nat Genet*. 2020;52:1169–77 .
50. Vrablik M, Tichý L, Freiburger T, Blaha V, Satny M, Hubacek JA. Genetics of familial hypercholesterolemia: New insights. *Front Genet*. 2020;11:574474.
51. Mytilinaiou M, Kyrou I, Khan M, Grammatopoulos DK, Randevo HS. Familial hypercholesterolemia: New horizons for diagnosis and effective management. *Front Pharmacol*. 2018;9:707.
52. Brandts J, Dharmayat KI, Ray KK, Vallejo-Vaz AJ. Familial hypercholesterolemia: Is it time to separate monogenic from polygenic familial hypercholesterolemia? *Curr Opin Lipidol*. 2020;31:111–118.
53. Zou YB, Hui RT, Song L. The era of clinical application of gene diagnosis in cardiovascular diseases is coming. *Chronic Dis Transl Med*. 2020;5:214–220.
54. Berge KE, Tian H, Graf GA, Yu L, Grishin NV, Schultz J, et al. Accumulation of dietary cholesterol in sitosterolemia caused by mutations in adjacent ABC transporters. *Science*. 2000;290:1771–1775.
55. Lu K, Lee MH, Hazard S, Brooks-Wilson A, Hidaka H, Kojima H, et al. Two genes that map to the STSL locus cause sitosterolemia: Genomic structure and spectrum of mutations involving sterolin-1 and sterolin-2, encoded by ABCG5 and ABCG8, respectively. *Am J Hum Genet*. 2001;69:278–290.
56. Sakai LY, Keene DR, Renard M, De Backer J. FBN1: The disease-causing gene for Marfan syndrome and other genetic disorders. *Gene*. 2016;591:279–291.
57. Gianfagna F, Cugino D, Santimone I, Iacoviello L. From candidate gene to genome-wide association studies in cardiovascular disease. *Thromb Res*. 2012;129:320–324.

58. Samani NJ, Erdmann J, Hall AS, Hengstenberg C, Mangino M, Mayer B, et al. Genomewide association analysis of coronary artery disease. *N Engl J Med*. 2007;357:443–453.
59. Scott LJ, Mohlke KL, Bonnycastle LL, Willer CJ, Li Y, Duren WL, et al. A genome-wide association study of type 2 diabetes in Finns detects multiple susceptibility variants. *Science*. 2007;316:1341–1345.
60. Palomaki GE, Melillo S, Bradley LA. Association between 9p21 genomic markers and heart disease: A meta-analysis. *JAMA*. 2010;303:648–656.
61. Li WQ, Pfeiffer RM, Hyland PL, Shi J, Gu F, Wang Z, et al. Genetic polymorphisms in the 9p21 region associated with risk of multiple cancers. *Carcinogenesis*. 2014;35:2698–2705.
62. Wiggs JL, Yaspan BL, Hauser MA, Kang JH, Allingham RR, Olson LM, et al. Common variants at 9p21 and 8q22 are associated with increased susceptibility to optic nerve degeneration in glaucoma. *PLoS Genet*. 2012;8:e1002654.
63. Safa A, Noroozi R, Taheri M, Ghafouri-Fard S. Association analysis of ANRIL polymorphisms and haplotypes with autism spectrum disorders. *J Mol Neurosci*. 2021;71:187–192.
64. Teslovich TM, Musunuru K, Smith AV, Edmondson AC, Stylianou IM, Koseki M, et al. Biological, clinical and population relevance of 95 loci for blood lipids. *Nature*. 2010;466:707–713.
65. Strong A, Rader DJ. Sortilin as a regulator of lipoprotein metabolism. *Curr Atheroscler Rep*. 2012;14:211–218.
66. Zhong LY, Cayabyab FS, Tang CK, Zheng XL, Peng TH, Lv YC. Sortilin: A novel regulator in lipid metabolism and atherogenesis. *Clin Chim Acta*. 2016;460:11–17.
67. Musunuru K, Strong A, Frank-Kamenetsky M, Lee NE, Ahfeldt T, Sachs KV, et al. From noncoding variant to phenotype via SORT1 at the 1p13 cholesterol locus. *Nature*. 2010;466:714–719.
68. Kjolby M, Andersen OM, Breiderhoff T, Fjorback AW, Pedersen KM, Madsen P, et al. Sort1, encoded by the cardiovascular risk locus 1p13.3, is a regulator of hepatic lipoprotein export. *Cell Metab*. 2010;12:213–223.

69. Tveten K, Strøm TB, Cameron J, Berge KE, Leren TP. Mutations in the SORT1 gene are unlikely to cause autosomal dominant hypercholesterolemia. *Atherosclerosis*. 2012;225:370–375.
70. Diabetes Genetics Initiative of Broad Institute of Harvard and MIT; Lund University; Novartis Institutes of BioMedical Research; Saxena R, Voight BF, Lyssenko V, Burtt NP, de Bakker PI, Chen H, et al. Genome-wide association analysis identifies loci for type 2 diabetes and triglyceride levels. *Science*. 2007;316:1331–1336.
71. Loos RJ, Yeo GS. The bigger picture of FTO: The first GWAS-identified obesity gene. *Nat Rev Endocrinol*. 2014;10:51–61.
72. Hubacek JA, Stanek V, Gebauerová M, Pilipincová A, Dlouhá D, Poledne R, et al. A FTO variant and risk of acute coronary syndrome. *Clin Chim Acta*. 2010;411:1069–1072.
73. Doney AS, Dannfald J, Kimber CH, Donnelly LA, Pearson E, Morris AD, et al. The FTO gene is associated with an atherogenic lipid profile and myocardial infarction in patients with type 2 diabetes: A Genetics of Diabetes Audit and Research Study in Tayside Scotland (Go-DARTS) study. *Circ Cardiovasc Genet*. 2009;2:255–259.
74. Hubacek JA, Viklicky O, Dlouha D, Bloudickova S, Kubinova R, Peasey A, et al. The FTO gene polymorphism is associated with end-stage renal disease: Two large independent case-control studies in a general population. *Nephrol Dial Transplant*. 2012;27:1030–1035.
75. Reitz C, Tosto G, Mayeux R, Luchsinger JA; NIA-LOAD/NCRAD Family Study Group; Alzheimer’s Disease Neuroimaging Initiative. Genetic variants in the Fat and Obesity Associated (FTO) gene and risk of Alzheimer’s disease. *PLoS ONE*. 2012;7:e50354.
76. Hubacek JA, Dlouha D, Klementova M, Lanska V, Neskudla T, Pelikanova T. The FTO variant is associated with chronic complications of diabetes mellitus in the Czech population. *Gene*. 2018;642:220–224.
77. Zimmermann E, Kring SI, Berentzen TL, Holst C, Pers TH, Hansen T, et al. Fatness associated FTO gene variant increases mortality independent of fatness—In cohorts of Danish men. *PLoS ONE*. 2009;4:e4428.
78. Tung YC, Yeo GSH, O’Rahilly S, Coll AP. Obesity and FTO: Changing focus at a complex locus. *Cell Metab*. 2014;20:710–718.

79. Gerken T, Girard CA, Tung YC, Webby CJ, Saudek V, Hewitson KS, et al. The obesity-associated FTO gene encodes a 2-oxoglutarate-dependent nucleic acid demethylase. *Science*. 2007;318:1469–1472.
80. Dlouha D, Pitha J, Lanska V, Hubacek JA. Association between FTO 1st intron tagging variant and telomere length in middle-aged females. 3PMFs study. *Clin Chim Acta*. 2012;413:1222–1225.
81. Zhou Y, Hambly BD, McLachlan CS. FTO associations with obesity and telomere length. *J Biomed Sci*. 2017;24:65.
82. Wu Q, Saunders RA, Szkudlarek-Mikho M, Serna Ide L, Chin KV. The obesity-associated Fto gene is a transcriptional coactivator. *Biochem Biophys Res Commun*. 2010;401:390–395.
83. Yohe S, Thyagajaran B. Review of clinical next-generation sequencing. *Arch Pathol Lab Med*. 2017;141(11):1544-1557.
84. GBD 2015 Risk Factors Collaborators. Global, regional, and national comparative risk assessment of 79 behavioural, environmental and occupational, and metabolic risks or clusters of risks, 1990–2015: A systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. *Lancet*. 2016;388:1659–1724.
85. Hubacek JA, Bobkova D. Role of cholesterol 7alpha-hydroxylase (CYP7A1) in nutrigenetics and pharmacogenetics of cholesterol lowering. *Mol Diagn Ther*. 2006;10:93–100.
86. Hubacek JA, Pitha J, Skodová Z, Poledne R, Lánská V, Waterworth DM, Humphries SE, Talmud PJ; Czech MONICA Study. Polymorphisms in CYP7A1, not APOE, influence the change in plasma lipids in response to population dietary change in an 8-year follow-up; results from the Czech MONICA study. *Clin Biochem*. 2003;36:263–267.
87. Kovár J, Suchánek P, Hubáček JA, Poledne R. The A-204C polymorphism in the cholesterol 7alpha-hydroxylase (CYP7A1) gene determines the cholesterolemia responsiveness to a high-fat diet. *Physiol Res*. 2004;53:565–568.
88. MacKay DS, Eck PK, Gebauer SK, Baer DJ, Jones PJ. CYP7A1-rs3808607 and APOE isoform associate with LDL cholesterol lowering after plant sterol consumption in a randomized clinical trial. *Am J Clin Nutr*. 2015;102:951–957.

89. Hofman MK, Weggemans RM, Zock PL, Schouten EG, Katan MB, Princen HM. CYP7A1 A-278C polymorphism affects the response of plasma lipids after dietary cholesterol or cafestol interventions in humans. *J Nutr.* 2004;134:2200–2204.
90. Merritt DC, Jamnik J, El-Sohehy A. FTO genotype, dietary protein intake, and body weight in a multiethnic population of young adults: A cross-sectional study. *Genes Nutr.* 2018;13:4.
91. Qi Q, Downer MK, Kilpeläinen TO, Taal HR, Barton SJ, Ntalla I, Standl M, Boraska V, Huikari V, Kieft-de Jong JC, et al. Dietary intake, FTO genetic variants, and adiposity: A combined analysis of over 16,000 children and adolescents. *Diabetes.* 2015;64:2467–2476.
92. Kim J. Are genes destiny? Exploring the role of intrauterine environment in moderating genetic influences on body mass. *Am J Hum Biol.* 2020;32:e23354.
93. Holmes MV, Newcombe P, Hubacek JA, Sofat R, Ricketts SL, Cooper J, Breteler MM, Bautista LE, Sharma P, Whittaker JC, et al. Effect modification by population dietary folate on the association between MTHFR genotype, homocysteine, and stroke risk: A meta-analysis of genetic studies and randomised trials. *Lancet.* 2011;378:584–594.
94. Zheng Y, Li Y, Huang T, Cheng HL, Campos H, Qi L. Sugar-sweetened beverage intake, chromosome 9p21 variants, and risk of myocardial infarction in Hispanics. *Am J Clin Nutr.* 2016;103:1179–1184.
95. Johnson JA, Cavallari LH. Pharmacogenetics and cardiovascular disease—Implications for personalized medicine. *Pharmacol Rev.* 2013;65:987–1009.
96. Rodríguez Vicente AE, Herrero Cervera MJ, Bernal ML, Rojas L, Peiró AM. Personalized medicine into health national services: Barriers and potentialities. *Drug Metab Pers Ther.* 2018;33:159–163.
97. Vrablik M, Zlatohlavek L, Stulc T, Adamkova V, Prusikova M, Schwarzova L, Hubacek JA, Ceska R. Statin-associated myopathy: From genetic predisposition to clinical management. *Physiol Res.* 2014;63(Suppl. 3):S327–S334.
98. Canestaro WJ, Austin MA, Thummel KE. Genetic factors affecting statin concentrations and subsequent myopathy: A HuGENet systematic review. *Genet Med.* 2014;16:810–819.

99. SEARCH Collaborative Group, Link E, Parish S, Armitage J, Bowman L, Heath S, Matsuda F, Gut I, Lathrop M, Collins R. SLCO1B1 variants and statin-induced myopathy—A genomewide study. *N Engl J Med.* 2008;359:789–799.
100. Voora D, Shah SH, Spasojevic I, Ali S, Reed CR, Salisbury BA, Ginsburg GS. The SLCO1B1*5 genetic variant is associated with statin-induced side effects. *J Am Coll Cardiol.* 2009;54:1609–1616.
101. Brunham LR, Lansberg PJ, Zhang L, Miao F, Carter C, Hovingh GK, Visscher H, Jukema JW, Stalenhoef AF, Ross CJ, et al. Differential effect of the rs4149056 variant in SLCO1B1 on myopathy associated with simvastatin and atorvastatin. *Pharmacogenom J.* 2012;12:233–237.
102. Swen J, Nijenhuis M, de Boer A, Grandia L, Maitland-van der Zee A, Mulder H, Rongen G, van Schaik R, Schalekamp T, Touw D, et al. Pharmacogenetics: From bench to byte—An update of guidelines. *Clin Pharmacol Ther.* 2011;89:662–673.
103. Abi Khalil C. The emerging role of epigenetics in cardiovascular disease. *Ther Adv Chronic Dis.* 2014;5:178–187.
104. Xu Y, Fang F. Histone methylation and transcriptional regulation in cardiovascular disease. *Cardiovasc Hematol Disord Drug Targets.* 2014;14:89–97.
105. Kaikkonen MU, Lam MT, Glass CK. Non-coding RNAs as regulators of gene expression and epigenetics. *Cardiovasc Res.* 2011;90:430–440.
106. Dlouhá D, Hubáček JA. Regulatory RNAs and cardiovascular disease—With a special focus on circulating microRNAs. *Physiol Res.* 2017;66(Suppl. 1):S21–S38.
107. Laffont B, Rayner KJ. MicroRNAs in the pathobiology and therapy of atherosclerosis. *Can J Cardiol.* 2017;33:313–324.
108. De Gonzalo-Calvo D, Iglesias-Gutiérrez E, Llorente-Cortés V. Epigenetic biomarkers and cardiovascular disease: Circulating microRNAs. *Rev Esp Cardiol.* 2017;70:763–769.
109. Sun T, Dong YH, Du W, Shi CY, Wang K, Tariq MA, Wang JX, Li PF. The role of microRNAs in myocardial infarction: From molecular mechanism to clinical application. *Int J Mol Sci.* 2017;18:745.
110. Economou EK, Oikonomou E, Siasos G, Papageorgiou N, Tsalamandris S, Mourouzis K, Papaioanou S, Tousoulis D. The role of microRNAs in

coronary artery disease: From pathophysiology to diagnosis and treatment. *Atherosclerosis*. 2015;241:624–633.

111. Kumar S, Williams D, Sur S, Wang JY, Jo H. Role of flow-sensitive microRNAs and long noncoding RNAs in vascular dysfunction and atherosclerosis. *Vascul Pharmacol*. 2019;114:76–92.

112. Zampetaki A, Dudek K, Mayr M. Oxidative Stress in Atherosclerosis: The role of microRNAs in arterial remodeling. *Free Radic Biol Med*. 2013;64:69–77.

113. Lu Y, Thavarajah T, Gu W, Cai J, Xu Q. Impact of miRNA in atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2018;38:E159–E170.

114. Huang RS, Hu GQ, Lin B, Lin ZY, Sun CC. MicroRNA-155 silencing enhances inflammatory response and lipid uptake in oxidized low-density lipoprotein-stimulated human THP-1 macrophages. *J Investig Med*. 2010;58:961–967.

115. Chen T, Huang Z, Wang L, Wang Y, Wu F, Meng S, Wang C. MicroRNA-125a-5p partly regulates the inflammatory response, lipid uptake, and ORP9 expression in oxLDL-stimulated monocyte/macrophages. *Cardiovasc Res*. 2009;83:131–139.

116. Fernández-Hernando C, Suárez Y, Rayner KJ, Moore KJ. MicroRNAs in lipid metabolism. *Curr Opin Lipidol*. 2011;22:86–92.

117. Rotllan N, Price N, Pati P, Goedeke L, Fernández-Hernando C. MicroRNAs in lipoprotein metabolism and cardiometabolic disorders. *Atherosclerosis*. 2016;246:352–360.

118. Dlouha D, Blaha M, Blaha V, Fatorova I, Hubacek JA, Stavek P, Lanska V, Parikova A, Pitha J. Analysis of circulating miRNAs in patients with familial hypercholesterolaemia treated by LDL/Lp(a) apheresis. *Atheroscler Suppl*. 2017;30:128–134.

119. Zampetaki A, Willeit P, Drozdov I, Kiechl S, Mayr M. Profiling of circulating microRNAs: From single biomarkers to re-wired networks. *Cardiovasc Res*. 2012;93:555–562.

120. Prasher D, Greenway SC, Singh RB. The impact of epigenetics on cardiovascular disease. *Biochem Cell Biol*. 2020;98:12–22.

121. Wilson AG. Epigenetic regulation of gene expression in the inflammatory response and relevance to common diseases. *J Periodontol*. 2008;79:1514–1519.

122. Sae-Lee C, Corsi S, Barrow TM, Kuhnle GGC, Bollati V, Mathers JC, Byun HM. Dietary intervention modifies DNA methylation age assessed by the epigenetic clock. *Mol Nutr Food Res*. 2018;62:e1800092.
123. Agha G, Mendelson MM, Ward-Caviness CK, Joehanes R, Huan T, Gondalia R, Salfati E, Brody JA, Fiorito G, Bressler J, et al. Blood leukocyte DNA methylation predicts risk of future myocardial infarction and coronary heart disease. *Circulation*. 2019;140:645–657.
124. Talens RP, Jukema JW, Trompet S, Kremer D, Westendorp RG, Lumey LH, Sattar N, Putter H, Slagboom PE, Heijmans BT, et al. Hypermethylation at loci sensitive to the prenatal environment is associated with increased incidence of myocardial infarction. *Int J Epidemiol*. 2012;41:106–115.
125. Pfeiffer L, Wahl S, Pilling LC, Reischl E, Sandling JK, Kunze S, Holdt LM, Kretschmer A, Schramm K, Adamski J, et al. DNA methylation of lipid-related genes affects blood lipid levels. *Circ Cardiovasc Genet*. 2015;8:334–342.
126. López-Otín C, Blasco MA, Partridge L, Serrano M, Kroemer G. The hallmarks of aging. *Cell*. 2013;153:1194–1217.
127. Pusceddu I, Kleber M, Delgado G, Herrmann W, März W, Herrmann M. Telomere length and mortality in the Ludwigshafen Risk and Cardiovascular Health study. *PLoS ONE*. 2018;13:e0198373.
128. Arbeev KG, Verhulst S, Steenstrup T, Kark JD, Bagley O, Kooperberg C, Reiner AP, Hwang SJ, Levy D, Fitzpatrick AL, et al. Association of leukocyte telomere length with mortality among adult participants in 3 longitudinal studies. *JAMA Netw Open*. 2020;3:e200023.
129. Mundstock E, Sarria EE, Zatti H, Mattos Louzada F, Kich Grun L, Herbert Jones M, Guma FT, Mazzola IMJ, Epifanio M, Stein RT, et al. Effect of obesity on telomere length: Systematic review and meta-analysis. *Obesity*. 2015;23:2165–2174.
130. Tellechea ML, Pirola CJ. The impact of hypertension on leukocyte telomere length: A systematic review and meta-analysis of human studies. *J Hum Hypertens*. 2017;31:99–105.
131. Koriath M, Müller C, Pfeiffer N, Nickels S, Beutel M, Schmidtman I, Rapp S, Münzel T, Westermann D, Karakas M, et al. Relative telomere length and cardiovascular risk factors. *Biomolecules*. 2019;9:192.

CAPÍTULO 25

CARDIOLOGIA ESPORTIVA: DESAFIOS E AVANÇOS NA AVALIAÇÃO CARDÍACA DE ATLETAS DE ALTO RENDIMENTO

Claudia Kazuya Yamada Suzaki;
Felipe Monteiro Ayres de Oliveira;
Indiorany Augusto Barbosa dos Santos Ferreira;
Luciana da Veiga Kinoshita;
Pedro Henrique Leite Borges;
Priscila Iamusa Siqueira Crepaldi;
Thiago Fogliati Piccirillo;
Túlio Anthony Costa de Medeiros

RESUMO

As últimas décadas tem registrado um aumento significativo nas populações de atletas competitivos e pessoas altamente ativas. Embora o exercício físico intenso seja reconhecido como uma forma eficaz de reduzir o risco de doenças cardiovasculares, esses indivíduos permanecem suscetíveis a condições cardiovasculares hereditárias e adquiridas, possivelmente enfrentando um maior risco de resultados cardiovasculares adversos durante atividade física intensa. Com isso, equipes multidisciplinares compostas por treinadores esportivos, fisioterapeutas, médicos de medicina esportiva de atenção primária e cirurgiões ortopédicos têm desempenhado um papel importante no atendimento clínico. Porém, reconhece-se que a inclusão de cardiologistas especializados em equipes de cuidados otimiza a prestação de assistência aos atletas.

PALAVRAS-CHAVE: Cardiologia esportiva; Eletrocardiografia do esporte; Arritmias cardíacas; Adaptação cardiovascular; Morte súbita cardíaca

1. INTRODUÇÃO

Desde a Grécia Antiga, os exercícios rotineiros são considerados um remédio para a saúde. O médico trácio Heródico (século V a.C.), um dos professores de Hipócrates, é considerado o pai da medicina esportiva, sendo seus estudos, realizados juntamente com seu aluno conhecido, uma das mostras dos benefícios da prática de exercícios físicos para todo o corpo. Esse século, no entanto, também registra a primeira morte súbita cardíaca

(MSC) famosa no esporte. Algumas pesquisas relataram que Filípides morreu após uma corrida para anunciar a vitória do exército grego contra os persas¹.

O interesse pelas mortes cardiovasculares relacionadas com os esportes começou a crescer quando Jacob Mendez Da Costa, durante a Guerra Civil americana, descreveu uma síndrome causada pelos esforços físicos extremos de longas campanhas militares. Ele a chamou de “coração de soldado”, termo que mais tarde foi alterado para “coração de atleta”, e se tornou amplamente debatido e estudado desde então². Em 1978, em Roma, na Itália, foi realizado o primeiro Congresso Internacional de Cardiologia Esportiva, que apresentou a cardiologia esportiva como subespecialidade da cardiologia e da medicina esportiva. A Itália foi o primeiro país a ter uma sociedade de cardiologia desportiva, fundada em 1981, com o objetivo de fornecer orientação para a participação no exercício e no esporte, incluindo exercícios recreativos e de reabilitação de elite³.

Em 1989, a Sociedade Italiana de Cardiologia Esportiva e a Federação Italiana de Medicina Esportiva publicaram as primeiras recomendações de elegibilidade e desqualificação esportiva. A European Association of Preventive Cardiology (EAPC) foi oficialmente criada e registrada como área da European Society of Cardiology (ESC) em agosto de 2004, integrada a uma seção de cardiologia esportiva e exercício em 2005. Além disso, o American College of Cardiology (ACC), em 2011, desenvolveu a seção de cardiologia do exercício e do esporte³.

Vários documentos de consenso foram publicados para apoiar os médicos na interpretação adequada dos dados clínicos dos atletas durante a triagem pré-participação de indivíduos profissionais ou não profissionais que praticam esportes. Essa intensa atividade clínica resultou na publicação das recomendações internacionais para interpretação de eletrocardiograma (ECG) em atletas, nas Italian Cardiological Guidelines (COCIS) para elegibilidade em esportes competitivos em atletas com doenças cardíacas, e nas recentes diretrizes da ESC sobre esportes cardiologia e exercício em pacientes com doenças cardiovasculares⁴⁻⁶.

2. A IMPORTÂNCIA DA TRIAGEM PRÉ-PARTICIPAÇÃO

A atenção voltada para a cardiologia esportiva cresceu após a introdução da triagem pré-participação e a necessidade de educação específica sobre a interpretação do eletrocardiograma (ECG) em atletas, dadas as diferenças entre os atletas e a população em geral. A triagem pré-participação é uma avaliação médica realizada em atletas antes de competições esportivas com o objetivo de detectar uma condição cardíaca clinicamente silenciosa que pode aumentar o risco de MSC ou que pode piorar com exercícios intensivos⁷. Pode ser realizada periodicamente ou uma vez na vida. A lógica por trás da triagem é que os jovens adultos que participam em esportes competitivos tendem a se exercitar até aos seus limites, aumentando assim o risco de MSC, particularmente quando não têm

conhecimento de que sofrem de uma doença cardíaca que predispõe a arritmias ventriculares potencialmente fatais⁸.

O interesse pela avaliação médica em atletas competitivos antes das competições esportivas começou na Itália na década de 1950. A triagem pré-participação foi criada pelo governo italiano em 1982, com uma realização anual obrigatória por lei em todo o país para todos os atletas que quisessem competir, independentemente do seu estatuto profissional ou não profissional. O processo é conduzido por médicos de medicina esportiva e inclui histórico, exame físico, ECG de repouso de 12 derivações e teste de exercício ou teste do degrau monitorado por ECG⁹.

Atualmente, a triagem pré-participação também é aplicada nos Estados Unidos, com a realização somente de histórico e exame físico¹⁰ e em Israel, sendo recomendada pela ESC⁷ e pela Association of European Pediatric Cardiology (AEPIC)¹¹. Embora não seja obrigatório na maioria dos países, várias organizações esportivas importantes – como, por exemplo, FIFA, UEFA e NBA – recomendam ou impõem uma avaliação cardiovascular que inclua pelo menos histórico, exame físico e ECG de repouso de 12 derivações^{7,12,13}.

As evidências que apoiam a aplicação da triagem se baseiam principalmente em um estudo realizado por Corrado et al¹⁴, que identificaram uma redução de 89% na taxa de mortalidade após sua introdução obrigatória na Itália. Os argumentos contra a triagem são que outros estudos não reproduziram os resultados da experiência italiana. A experiência israelense, onde a triagem obrigatória com ECG de repouso de 12 derivações foi introduzida em 1997, não reduziu a taxa de mortalidade^{15,16}.

O estudo de Maron et al¹⁶ não encontrou diferença nas taxas de mortalidade de jovens atletas da região de Veneto – triagem com a inclusão do ECG de repouso de 12 derivações – e Minnesota – triagem somente com histórico e exame físico, embora as duas populações tenham características demográficas semelhantes. Porém, duas limitações principais precisam ser consideradas na interpretação dos dados desses estudos: enquanto o israelita não considerou o total de participantes em competições esportivas, mas sim uma estimativa, o americano obteve a informação sobre o número de mortes durante a competição a partir de sinistros de seguros e de fontes midiáticas, provavelmente subestimando o número real¹⁰.

Outro ponto debatido é se deve ser incluído um ECG de repouso de 12 derivações na triagem. Nesse caso, o ACC recomenda apenas histórico e exame físico¹⁰ e a ESC e a AEPIC recomendam a inclusão de um ECG de repouso de 12 derivações^{7,11}. A justificativa para a inclusão do ECG é o aumento significativo na sensibilidade para identificar condições cardíacas que podem levar à MSC (de 20% para mais de 90%)^{17,18}. Embora a vantagem seja um aumento comprovado na sensibilidade fornecida pelo ECG, por outro lado, ele tem especificidade imperfeita. Nas últimas décadas, para melhor explicar a adaptação elétrica induzida pelo treinamento fisiológico em atletas, as propostas de novos algoritmos de interpretação específicos reduziram a

presença de resultados falsos positivos, e as recomendações atuais para interpretação de ECG em atletas demonstraram um bom desempenho nessa configuração específica¹⁹⁻²¹.

Portanto, de acordo com as recomendações de diversas sociedades científicas e federações desportivas, a abordagem atual é rastrear atletas competitivos com uma avaliação médica abrangente, incluindo um ECG de repouso de 12 derivações. As diretrizes atuais também recomendam que os médicos envolvidos nos programas de triagem incluam a ecocardiografia para melhorar ainda mais a detecção de doenças cardíacas com risco de eventos fatais²².

3. REMODELAÇÃO CARDÍACA INDUZIDA POR EXERCÍCIO VERSUS PATOLOGIA CARDIOVASCULAR

A atividade física de intensidade moderada a alta, seja para exercício recreativo ou atletismo competitivo, requer um sistema cardiovascular adaptativo e saudável. O sistema cardiovascular se adapta-se a sessões repetitivas de exercício por meio de uma série complexa de mudanças estruturais e funcionais. Essas adaptações se manifestam frequentemente durante a avaliação clínica e podem ser evidentes durante o exame físico e a interpretação dos testes diagnósticos²³⁻²⁵.

A interpretação precisa dos dados clínicos obtidos durante a avaliação de pessoas altamente ativas requer uma compreensão tanto da fisiologia básica do exercício quanto das inúmeras alterações cardiovasculares adaptativas que são comuns nessa população de pacientes. A Tabela 1 resume a base de conhecimento sobre a fisiologia do exercício e a remodelação cardíaca induzida pelo exercício necessária para atendimento do cardiologista esportivo²³⁻²⁵.

Tabela 1. Habilidades essenciais para o cardiologista esportivo:

CONHECIMENTO MÉDICO
<ol style="list-style-type: none">1. Conhecer as características hemodinâmicas fundamentais do exercício estático;2. Conhecer as características hemodinâmicas fundamentais do exercício dinâmico;3. Conheça a atual classificação esportiva ACC/AHA;4. Conhecer os padrões estruturais e funcionais básicos de adaptação cardiovascular que acompanham as diferentes formas de exercício;5. Conhecer os fatores que podem contribuir para a variabilidade da remodelação cardíaca induzida pelo exercício;6. Conhecer a justificativa para o uso de critérios de interpretação de ECG específicos do atleta;7. Conhecer os padrões de ECG benignos/adaptativos que são considerados comuns e relacionados ao treinamento;

8. Conhecer os padrões de ECG que não estão relacionados ao treinamento físico e que são potencialmente reflexos da verdadeira doença subjacente;
9. Conhecer as definições das principais variantes geométricas de hipertrofia ventricular esquerda encontradas durante imagens não invasivas de esportistas;
10. Saber quais variantes geométricas da hipertrofia ventricular esquerda normalmente estão associadas a quais formas específicas de exercício;
11. Conhecer a resposta esperada do ventrículo direito, átrio direito e átrio esquerdo em resposta a atividades com fisiologia dinâmica (esportes de resistência);
12. Saber que a função sistólica biventricular em repouso, avaliada pela fração de ejeção, pode estar igual ou ligeiramente abaixo dos limites inferiores do normal em condições de repouso entre esportistas com ventrículos dilatados.
13. Saber que a função diastólica em repouso deve ser normal a supranormal, conforme avaliado ecocardiograficamente usando índices complementares - como Doppler transmitral, Doppler tecidual, entre outros – de esportistas treinados em resistência;
14. Conhecer o diagnóstico diferencial de dilatação da câmara ventricular esquerda dos esportistas;
15. Conhecer o diagnóstico diferencial de dilatação da câmara ventricular direita dos esportistas;
16. Conhecer o diagnóstico diferencial de espessamento da parede ventricular esquerda dos esportistas;
17. Conhecer a justificativa para o destreinamento prescrito, incluindo áreas relevantes de incerteza fisiológica na prática clínica.

ATENDIMENTO AO PACIENTE E HABILIDADES PROCESSUAIS

1. Habilidade para avaliar de forma abrangente a atividade física e os padrões de exercício, incluindo tipo, duração e intensidade de treinamento e competição, para determinar os padrões esperados de remodelação cardíaca induzida pelo exercício subjacente;
2. Habilidade para aplicar critérios atuais de interpretação de ECG para esportistas em ambientes clínicos variados, desde encontros clínicos tradicionais até triagem pré-participação no campo;
3. Habilidade para interpretar dados ecocardiográficos transtorácicos de esportistas, em parceria com especialistas em imagem cardiovascular, com ênfase no reconhecimento de dados de imagem consistentes com remodelamento adaptativo induzido pelo exercício;
4. Habilidade para prescrever descondicionamento fisiológico em casos selecionados.

4. FISILOGIA CLÍNICA FUNDAMENTAL DO EXERCÍCIO

Todas as formas de atividade física vigorosa e atletismo competitivo envolvem alguma combinação de fisiologia do exercício estático e dinâmico. Os termos estático e dinâmico correspondem a padrões de atividade muscular esquelética e às suas alterações na estrutura e função cardiovascular. A atividade estática é caracterizada por contrações musculares esqueléticas curtas e fortes, que podem ser quantificadas como uma porcentagem estimada da contração voluntária máxima para os grupos musculares envolvidos. Durante sessões de atividades estáticas/de força relativamente puras, como levantamento de peso e eventos de atletismo, a intensa ativação do músculo esquelético juntamente com a estimulação de sinais aferentes mecânicos e metabólicos levam a aumentos agudos na resistência vascular sistêmica e na pressão arterial²⁵.

O papel principal do sistema cardiovascular durante episódios agudos de atividade estática é manter o débito cardíaco diante do aumento da pós-carga do ventrículo esquerdo (VE). Isso é obtido com o aumento da contratilidade miocárdica, o que facilita a preservação do volume diastólico final e sistólico do VE. Por outro lado, as atividades dinâmicas/de resistência são caracterizadas por contração e relaxamento repetitivos, muitas vezes rítmicos, de grandes grupos musculares esqueléticos, que requerem aumentos no metabolismo oxidativo. A intensidade da atividade dinâmica pode assim ser quantificada pela medição do consumo de oxigênio²⁵.

A resposta cardiovascular primária à atividade dinâmica visa aumentar o débito cardíaco para garantir a entrega adequada de substrato metabólico aos leitos musculares ativos. A amplitude do aumento do débito cardíaco é regulada por sinais energéticos no músculo esquelético, sendo proporcional à intensidade da atividade dinâmica e alcançada por aumentos na frequência cardíaca e do volume sistólico, além de reduções na resistência vascular sistêmica. Doenças do sistema cardiovascular que prejudicam a capacidade de manter o débito cardíaco diante do aumento da pós-carga do VE e/ou de aumentar o débito cardíaco em resposta à fisiologia dinâmica, muitas vezes, se manifestam como sintomas que incluem dor torácica, dispneia inadequada aos esforços e intolerância subjetiva ao exercício²⁵.

5. REMODELAÇÃO CARDÍACA INDUZIDA POR EXERCÍCIO

A participação repetitiva em exercícios físicos vigorosos estimula mudanças adaptativas na estrutura e função do sistema cardiovascular. Este processo, conhecido como remodelação cardíaca induzida pelo exercício, varia consideravelmente entre populações atléticas e atletas individuais com base em uma série de fatores, incluindo etnia, sexo, genética (genoma subjacente) e fatores epigenéticos, como disciplina esportiva e duração da exposição ao exercício. Em um dos primeiros relatórios sobre o tema, foi

demonstrado que atletas que participam de esportes com fisiologia predominantemente dinâmica (nadadores e corredores) apresentam diâmetros de câmara do VE maiores do que atletas que praticam luta livre, um esporte com fisiologia predominantemente estática²⁶.

Embora a consideração de que a remodelação cardíaca varia em função da fisiologia do esporte tenha sido contestada, este conceito foi verificado por vários pesquisadores. Estudos ampliam o conceito da remodelação cardíaca induzida pelo exercício específica do esporte além da estrutura do VE, para incluir a função diastólica do VE, a morfologia do ventrículo direito (VD) e a estrutura atrial, que respondem às principais tensões estáticas e ao exercício dinâmico de diferentes formas²⁷⁻³⁰.

A dicotomização das disciplinas esportivas em atividades estáticas ou dinâmicas é simplista. As classificações atuais da fisiologia do exercício reconhecem que a maioria das disciplinas esportivas envolve algum elemento de estresse estático e dinâmico e que a remodelação cardíaca deve refletir as contribuições relativas de estresse hemodinâmico²⁵. Todos os esportes de resistência, nesse caso, exigem a capacidade de aumentar o débito cardíaco (estresse dinâmico), mas envolvem quantidades variáveis de estresse estático concomitante. Um estudo que avaliou remadores e corredores registrou aumento no volume do VE em ambos os grupos, mas espessamento das paredes do VE apenas entre remadores devido ao desafio de pressão pulsátil inerente a esse esporte³¹.

O desafio de volume biventricular e biatrial inerente aos esportes de fisiologia dinâmica, portanto, leva à dilatação da câmara, enquanto o desafio de pressão inerente aos esportes estáticos leva ao espessamento da parede do VE com efeitos mínimos nas outras 3 câmaras cardíacas. A morfologia cardíaca dos esportistas também pode ser motivada por fatores comórbidos, com estudos de atacantes de futebol americano apresentando evidências de hipertrofia hipertensiva do VE e disfunção sistólica subclínica^{32,33}.

6. ELETROCARDIOGRAFIA DE 12 DERIVAÇÕES

As adaptações cardiovasculares ao exercício geralmente são apresentadas no ECG de 12 derivações e podem se sobrepor a padrões que refletem doença cardiovascular subjacente. Os critérios para interpretação do ECG em atletas foram propostos pela primeira vez em uma declaração de consenso de especialistas da ESC e passaram por inúmeras revisões³. Essas revisões reduziram, mas não eliminaram, a possibilidade de o ECG gerar resultados falso-positivos³⁴⁻³⁶. Os critérios atuais do ECG do atleta dividem os achados em padrões benignos e adaptativos, incluindo bradicardia sinusal, repolarização precoce, voltagem proeminente do QRS e ramo direito incompleto, e padrões que carregam associações significativas com patologia cardiovascular³⁷.

7. EXAMES DE IMAGEM E BIOMARCADORES

O estresse hemodinâmico crônico é caracterizado por um processo de remodelamento, segmentar, que se inicia na região septal basal, progredindo ao longo do tempo no segmento médio-apical. Essas alterações são geralmente consideradas fisiológicas em atletas de elite, mas também podem ocultar um substrato patológico. Por isso, sua interpretação é importante para distingui-los de situações patológicas subdiagnosticadas, como os estágios iniciais da insuficiência cardíaca (IC)³⁸.

Visando verificar o impacto dos esportes no músculo cardíaco, vários estudos sobre avaliação de atletas utilizando técnicas modernas de imagem, como a ressonância magnética cardíaca (RMC), têm sido realizados. A análise do ventrículo direito (VD) provou ser importante na avaliação das capacidades de desempenho em atletas treinados. O volume sistólico do VD deve aumentar durante o exercício devido à diminuição de seus volumes sistólicos finais. Em pacientes com cardiomiopatias ou doença valvar pulmonar, a função sistólica do VD é reduzida, sendo responsável pela fadiga prematura e redução na capacidade de exercício³⁸.

Ao verificar o impacto do exercício físico na hipertrofia miocárdica por meio da RMC, Lee et al³⁹ mostraram que em uma coorte de indivíduos saudáveis, a espessura da parede ventricular acima de 13 mm era normal, assim como a hipertrofia assimétrica da parede como resposta fisiológica ao esforço. Essa informação é considerada útil para diferenciar tais adaptações da cardiomiopatia hipertrofica.

Nesse caso, a imagem poderia diferenciar uma hipertrofia fisiológica de uma hipertrofia patológica com base em critérios específicos. O diagnóstico diferencial mais temido é a cardiomiopatia hipertrofica (CMH), que, associada a episódios frequentes de arritmias, é a causa mais frequente de MSC em jovens atletas profissionais. Na ecocardiografia, uma espessura da parede do VE entre 13 e 18 mm é considerada fisiológica em adultos jovens praticantes de atividades esportivas. Um critério distintivo é a cavidade do VE, que está aumentada na hipertrofia fisiológica, mas não na CMH, onde pode ter tamanho reduzido. Além disso, o padrão de hipertrofia também pode confirmar a CMH, embora uma assimetria também possa ser encontrada em indivíduos saudáveis^{40,42}.

A RMC também oferece medições precisas das paredes e câmaras do coração e pode quantificar o realce tardio do gadolínio (RTG), que é um marcador de fibrose intersticial, uma característica comum na CMH^{42,43}. Porém, algumas vezes, um diagnóstico claro pode não ser fácil de obter apenas com a ultrassonografia cardíaca ou RMC. Por isso, um método mais específico poderia ser o aumento dos níveis de biomarcadores⁴³.

Além de os biomarcadores da fibrose intersticial serem produtos de clivagem da síntese e degradação do colágeno, a CMH, nesse caso, é associada na maioria das vezes a níveis mais elevados de marcadores inflamatórios, como, por exemplo, citocinas e interleucinas, além da troponina

T cardíaca (cTnT), que refletem necrose miocárdica. Outra possibilidade é medir os níveis circulantes de microRNAs (miR), especialmente o miR29a, que atuam como marcadores de hipertrofia cardíaca e fibrose intersticial e também estão elevados na CMH⁴⁴⁻⁴⁸. Além da CMH, outras condições de fenocópia são acompanhadas de hipertrofia miocárdica. Para o diagnóstico diferencial entre elas e a CMH, o teste genético ou a biópsia endomiocárdica com exame histopatológico são úteis⁴³.

7.1 TROPONINAS CARDÍACAS

As troponinas cardíacas (cTn) regulam a contração do músculo cardíaco por meio de seus locais de fosforilação. A hipertrofia ventricular esquerda fisiológica encontrada em atletas é caracterizada pelo aumento da produção de força dependente de Ca^{2+} e da sensibilidade ao Ca^{2+} , que, juntamente com uma redução na fosforilação de cTn, explicam o aumento da função contrátil. Por outro lado, maior intensidade e estresse físico repentino em pessoas não treinadas causam um aumento nos níveis séricos de cTn, mas normalmente não acima do limiar patológico^{49,50}.

Foi demonstrado que, quando usado em conjunto com um teste de estresse, os níveis de troponina de alta sensibilidade (hs-cTn) atingem seus níveis séricos máximos entre 3 e 4 horas após o teste⁵¹. Vários fatores influenciam as variações dos níveis de troponina após o exercício físico. Além do tipo de atividade, sua duração e intensidade, idade, sexo e composição corporal também estimulam seu aumento, que pode ser utilizado para adequar regimes de treinamento⁵². Por serem os marcadores mais específicos de lesão miocárdica, os níveis detectáveis de troponina devem sempre ser avaliados em atletas, independentemente do valor, pois podem ser indicativos de microlesões miocárdicas relacionadas ao exercício⁵³.

Em 2018, durante a Corrida do Mar do Norte, que é uma corrida de mountain bike esportiva de lazer de 91 km, os participantes coletaram amostras de sangue antes, 3 horas depois e 24 horas depois do evento. O estudo publicado por Bjørkavoll-Bergseth et al⁵⁴, nesse caso, apresentou os níveis de cTnI que foram medidos e, em todos os casos, os valores de pico ocorreram na marca das 3 horas, mas com variabilidade interindividual.

Os padrões particulares de flutuação da troponina, caracterizados por um pico precoce e rápida normalização, não são sugestivos de necrose miocárdica, mas sim de um mecanismo secundário, como isquemia microvascular, um aumento repentino de inflamação sistêmica, deficiência metabólica cardíaca ou mesmo comprometimento da função renal⁵⁵. Essa constatação é apoiada no estudo de Marshall et al⁵⁶, que concluiu que as variações da troponina são mais prevalentes em pessoas submetidas a sessões de exercício curtas, mas de alta intensidade, em vez de atividades físicas leves de longo prazo⁵⁶.

Desde o início da pandemia de COVID-19, uma das complicações mais frequentemente encontradas foi a miocardite pós-viral. Os jovens atletas

que sofriam da doença eram obrigados a passar por uma avaliação cardíaca completa, que avaliaria o potencial envolvimento cardíaco e orientaria seu retorno aos parâmetros físicos anteriores. Primeiramente, foi implementada uma tríade de ECG, ecocardiografia transtorácica (ETT) e medidas de cTn e, se uma delas fosse anormal, levantava-se a suspeita de miocardite e recomendava-se uma ressonância magnética cardíaca (RMC)^{57,58}. As troponinas cardíacas também têm fortes valores preditivos negativos, uma vez que níveis baixos ou indetectáveis de hs-cTn excluiriam uma doença cardíaca isquêmica⁵⁹.

7.2 MIOGLOBINA

A mioglobina não é secretada apenas pelas células do miocárdio, mas também pelas células do músculo esquelético. Por isso, aumenta no caso de lesões miocárdicas (síndrome coronariana aguda e miocardite), mas também no caso de fadiga ou doença muscular esquelética (por exemplo, miosite). Embora seja a mais precoce a ser afetada no soro, no caso de uma síndrome coronariana aguda (SCA), não é específica, a menos que os níveis de outros biomarcadores também aumentem ou apareçam alterações eletrocardiográficas (ECG), de forma semelhante à interpretação de aumentos de CK-MB⁶⁰.

Além do esforço físico ou de situações patológicas, os níveis de mioglobina também são influenciados por outros fatores, como a dieta. Por exemplo, o consumo de cafeína por meio da via do AMP cíclico nos miotubos L6 causa um aumento nos níveis séricos medidos de mioglobina⁶¹. Apesar disso, sua alta sensibilidade é útil na avaliação da resposta dos músculos esqueléticos à atividade física – como, por exemplo, atletas durante treinamento intervalado de alta intensidade – ou nos resultados da ingestão de esteroides no desempenho físico. Isso pode ser especialmente útil na criação de programas de treinamento personalizados para diferentes atividades físicas⁶².

A meta-análise de Lam et al⁶² e o ensaio randomizado de Nieman et al⁶³ mostraram os efeitos benéficos dos suplementos de proteína de soro de leite na recuperação muscular após exercícios intensos. A meta-análise destacou uma redução nos níveis circulantes de biomarcadores, incluindo a mioglobina, especialmente no 4^o e 5^o dia de recuperação, fato apoiado pelo ensaio randomizado, uma vez que foram observados efeitos ergogênicos positivos, que incluem um aumento nos níveis de aminoácidos essenciais, assim como uma diminuição nos valores de mioglobina e creatina-quinase, em comparação com os grupos de controle.

Tota et al⁶⁴, por sua vez, publicaram um estudo sobre 12 lutadores de artes marciais mistas e seus regimes de treinamento. Entre outras medidas, avaliaram os níveis de mioglobina, notando aumentos nos seus níveis, mas os descrevendo como não sendo de origem cardiovascular, mas sim secundários ao aumento do estresse metabólico, já que os períodos de

treinamento e competição são exaustivos. Além disso, destacaram o potencial uso da mioglobina na criação de regimes individuais personalizados para atletas de alto desempenho. As adaptações do corpo durante períodos prolongados de estresse físico, incluindo desidratação, perda de peso e aumento de massa muscular, também devem ser consideradas, segundo os autores.

7.3 CK-MB

A isoenzima MB da creatina quinase (CK-MB) é mais específica para o músculo cardíaco do que a mioglobina. Porém, a menos que esteja associada a um aumento nos níveis de cTn, não pode prever o risco cardiovascular ou ser utilizada para diagnosticar uma SCA por si só. Devido à sua dinâmica precoce, é mais útil na avaliação de pacientes com SCA de início recente ou naqueles com taxa de filtração glomerular estimada (TFGe) inferior a 15 mL/min/m²⁶⁵.

A CK total e sua isoenzima MB estiveram entre os primeiros biomarcadores a serem estudados em atletas. Em estudos anteriores, eles apresentaram uma dinâmica mais baixa em atividades sustentadas de intensidade moderada e um aumento maior em lesões musculares⁶⁶⁻⁶⁹. Symanski et al⁶⁶, por exemplo, publicaram um estudo com nadadores profissionais onde nem a CK total nem a CK-MB tiveram aumento significativo. Eles coletaram amostras de sangue antes, 5 minutos após, 6 horas após e 24 horas após o exercício e concluíram que em pessoas treinadas, a CK-MB não deve aumentar, a menos que seja produzido um trauma muscular.

Esse resultado é semelhante ao obtido por Ketunen et al⁶⁷, que atribuíram o aumento na CK total e CK-MB secundário ao trauma muscular. Jaffe et al⁶⁸ mediram os níveis totais de CK e CK-MB em jogadores de futebol profissionais após uma partida e encontraram um aumento significativo em seus níveis, dada a intensidade e a duração da partida. Eles também concluíram que esses níveis estavam relacionados à liberação do músculo esquelético no sangue, e não à lesão miocárdica.

No estudo de Apple et al⁶⁹, as diferenças entre os dois principais tipos de fibras musculares foram avaliadas: as fibras de contração rápida, com contração explosiva rápida e metabolismo anaeróbico, sendo mais adequadas para períodos curtos de estresse físico, e as fibras de contração lenta, com menor intensidade, mas contração sustentada e metabolismo aeróbico, mais adequadas para esforços de resistência sustentados. Eles coletaram amostras de ambos os tipos de fibras e descobriram que os valores totais de CK e CK-MB eram maiores nas fibras de contração lenta e em atletas de resistência. Isso pode ser explicado pela liberação sustentada e prolongada dos músculos durante esses esforços.

A CK-MB também pode apresentar variabilidade relacionada ao gênero, conforme sugerido no estudo de Chamera et al⁷⁰, realizado em

jogadores de futebol masculino e feminino. O protocolo incluiu sessões de treinamento e amostras de sangue coletadas antes, imediatamente depois e 15 minutos depois. Ambos os grupos mostraram um aumento imediatamente depois, embora mais notável nas mulheres, com um retorno à linha de base no momento de 15 minutos.

7.4 NT-proBNP

O pró-hormônio N-terminal do peptídeo natriurético cerebral (NT-proBNP) está associado ao envelhecimento e ao estresse hipertensivo nos átrios e nas paredes atriais. Por isso, é mais utilizado em pacientes idosos com disfunção cardíaca conhecida⁷¹. Seus níveis podem aumentar em pessoas não treinadas que praticam atividades físicas extenuantes, mas não são significativos para uma doença cardíaca isquêmica, a menos que estejam correlacionados com alterações no ECG ou com um aumento nos níveis de cTn⁷².

Em estudo realizado por Perrone et al⁷³ em atletas que correram uma ultramaratona de 50 km, tanto os níveis de hs-cTnI como de NT-proBNP aumentaram em todos os indivíduos. Em 30% dos participantes, os aumentos até ultrapassaram os valores patológicos. Embora a intensidade e a duração da corrida devam ser consideradas, sua interpretação ainda está sujeita a estudos futuros. Resultados semelhantes também foram obtidos por Banfi et al⁷⁴, que avaliaram o papel do NT-proBNP no rastreamento de corredores profissionais e amadores, e consideraram que o aumento repentino tanto no NT-proBNP como no cTnI é frequente em atletas e deve ser tratado como normal no contexto da adaptação cardíaca ao aumento do estresse.

Essa constatação é a registrada em estudo anterior, em que Banfi et al⁷⁵ verificaram que em jogadores de futebol e rugby, os aumentos no pós-esforço de NT-proBNP são fisiológicos e devem ser interpretados dessa forma. Outro estudo avaliou o NT-proBNP em amostras de urina de jogadores de rugby antes, imediatamente após e 36 horas após o jogo em dois jogos consecutivos. Os resultados também destacaram os aumentos nos níveis urinários de NT-proBNP. Porém, não foi possível estabelecer qualquer correlação com a carga de trabalho externa, como, por exemplo, o número de impactos⁷⁶.

A interpretação do NT-proBNP em indivíduos e atletas aparentemente saudáveis é difícil, principalmente quando se diferenciam achados benignos de achados verdadeiramente patológicos. Foi afirmado que em atletas, o aumento nos níveis de BNP e NT-proBNP é independente dos aumentos induzidos pelo exercício nos marcadores imunológicos – proteína C reativa, IL-6, cortisol –, como ocorre em pacientes cardiovasculares com inflamação sistêmica associada. Por isso, esses aumentos, mesmo em pessoas aparentemente saudáveis, devem ser considerados fisiológicos, se não excederem o valor limite⁷⁷.

Os valores de repouso também são importantes na interpretação geral, pois podem mostrar um grau de disfunção cardíaca. Se o NT-proBNP atingir um nível patológico apenas durante o exercício, mas em repouso for indetectável ou normal, então poderá ser interpretado como um aumento fisiológico. Porém, se estiverem elevados em repouso, especialmente após um longo período de recuperação, é possível suspeitar de um grau de disfunção cardíaca, o que exige investigações adicionais⁷⁸.

Ao realizarem uma ultrassonografia cardíaca e medirem a deformação do ventrículo direito (VD) em atletas de elite, King et al⁷⁸ encontraram uma redução significativa na aceleração isovolumétrica do VD, que foi correlacionada com a redução da tensão miocárdica e com níveis normais de NT-proBNP. Eles concluíram que essas alterações se devem mais a processos de adaptação fisiológica durante exercícios de resistência prolongados do que a danos miocárdicos.

Em pacientes com disfunção cardíaca conhecida, a exemplo de pós-infarto do miocárdio, medições seriadas de NT-proBNP podem ser usadas para avaliar o efeito de programas de reabilitação cardíaca. Jin et al⁷⁹ avaliaram pacientes 12 meses após terem sido submetidos a um programa de reabilitação de três ou quatro semanas e observaram a dinâmica dos valores de NT-proBNP. Após o evento agudo, elas ficaram bem acima do valor de referência. Seguindo o programa, eles voltaram aos valores normais, comprovando como os programas de reabilitação induzem uma redução na disfunção cardíaca após eventos agudos.

7.5 DÍMEROS D

Dímeros D são marcadores de fibrinólise intravascular, caracterizados por uma elevada sensibilidade, mas baixa especificidade. Podem registrar níveis mais elevados em pacientes com causas diversas de estenose coronária, como a aterosclerose, mas também numa série de outras causas⁸⁰. Em vez de serem biomarcadores cardíacos tradicionais, são úteis no tromboembolismo venoso, trombose do átrio esquerdo em pacientes com fibrilação atrial, acidente vascular cerebral cardioembólico, dissecção aórtica aguda ou mesmo em pessoas com dispositivos cardíacos implantáveis^{81,82}.

Em atletas, os dímeros D são mais utilizados para avaliar o risco tromboembólico e o efeito que certas atividades físicas ou dietas têm no sistema hemostático. Por exemplo, foi demonstrado que o uso de esteroides em levantadores de peso resulta em valores mais elevados de dímeros D em comparação com atletas que não usaram qualquer forma de suplemento. Isso está correlacionado ao aumento da produção de trombina e plasmina e com casos de trombose em indivíduos aparentemente saudáveis, sem evidência aterosclerótica prévia⁸³.

Também foi demonstrado que a atividade física pode ter um efeito estimulante tanto na formação de coágulos como na fibrinólise. Investigando marcadores de formação de trombina e fibrina e marcadores de fibrinólise,

incluindo dímeros D, durante o tempo de recuperação, foi observado que, na fase inicial, todos registaram valores aumentados. Porém, foi nas fases tardias que, embora a fibrinólise diminuísse, a atividade de coagulação persistiu, sugerindo uma ligeira tendência para trombose, independentemente de o indivíduo sofrer de resistência à proteína C ativada^{84,85}.

Mesmo que não haja nenhuma doença cardíaca envolvida, os dímeros D ainda são úteis na avaliação de atletas, especialmente naqueles aparentemente saudáveis, sem doenças prévias conhecidas, que sofrem de fadiga súbita. Korsten-Reck et al⁹⁶ publicaram um relato de caso de dois corredores de longa distância com redução repentina e significativa no desempenho físico. O único achado laboratorial alterado foi o valor dos dímeros D. Eventualmente, o diagnóstico de embolia pulmonar foi estabelecido, mesmo sem nenhum apresentar histórico de doença ou fatores de risco trombofílicos⁸⁶.

Sobre a interpretação do valor efetivo, dados de um estudo relacionado mostrou que em um grupo de atletas do sexo feminino, os pontos de corte foram diferentes dos da população não atlética. Por exemplo, enquanto a contagem de glóbulos brancos (leucócitos), o tempo de protrombina (TP) e o tempo de tromboplastina parcial ativada (TTPA) foram os mesmos que na população em geral, a proteína C reativa (PCR) teve um ponto de corte mais baixo (<2,9 mg/L) e o fibrinogênio e os dímeros D foram maiores (1,9–4,4 g/L e 852 µg/L, respectivamente). Os valores mais elevados do dímero D devem, portanto, ser considerados em relação aos pontos de corte mais elevados e não necessariamente ser interpretados como patológicos⁸⁷.

9. OUTROS BIOMARCADORES PARA AVALIAÇÃO DE ATLETAS

Além dos biomarcadores mencionados, outros que testados em atletas e demonstraram potencial em suas avaliações. Para avaliar o estresse crônico e a fadiga, por exemplo, foram medidos o cortisol e a testosterona. Um aumento repentino no estresse causa concentrações mais altas de cortisol, inibindo a secreção de testosterona. Portanto, a relação cortisol/testosterona é uma ferramenta viável⁸⁸.

Em caso de overtraining, o corpo humano, principalmente os músculos esqueléticos, libera níveis mais elevados de produtos finais, que podem ser medidos. O lactato aumenta durante as sessões de treinamento e, quando seu limite é atingido, geralmente está associado à fadiga. Por isso, é útil para avaliar a duração do esforço físico e a intensidade que se pode atingir. Isso também é válido para a CK total, que aumenta mais lentamente em indivíduos treinados do que em indivíduos não treinados que praticam exercícios extenuantes ou sofrem traumas físicos, semelhante ao LDH⁸⁸.

Normalmente, a creatinina é usada para avaliar a função renal. Porém, sua interpretação em atletas pode variar devido a maior massa

muscular, a dieta alimentar e o esforço a que são submetidos. A amônia é um marcador do metabolismo predominantemente anaeróbico em atletas, registrando valores mais elevados durante esportes que envolvem rajadas curtas, a exemplo dos velocistas, do que naqueles envolvidos em atividades constantes de longa duração, como os corredores de maratona. Avaliações adicionais podem ser feitas com medições dos níveis de ureia e ácido úrico, que estão relacionados a dietas ricas em proteínas ou suplementos e utilização de substrato energético proteico durante a temporada competitiva, e proteínas liberadas durante danos nos tecidos, como esforço excessivo ou lesões⁸⁸.

A hipoxantina também provou ser um forte preditor do desempenho atlético, uma vez que é um produto da degradação das purinas. Sua utilidade é apoiada pelo fato de vários estudos terem destacado sua maior sensibilidade em comparação com marcadores clássicos, como o lactato⁸⁹⁻⁹¹.

A hiperhomocisteinemia é considerada fator de risco cardiovascular. Medir os níveis de homocisteína em atletas pode ajudar a avaliar o seu perfil de risco. Além disso, é geralmente aceito que atividades constantes, regulares e de intensidade baixa a moderada ajudam a reduzir os níveis de homocisteína, enquanto em esportes de alta intensidade seus níveis tendem a aumentar⁸⁸.

Durante a atividade física, o estresse oxidativo aumenta proporcionalmente com a intensidade e duração. O malondialdeído, um marcador de degradação oxidativa da membrana celular, e as proteínas carbonilas, marcadores de degradação oxidativa de proteínas, estão aumentados, especialmente em indivíduos não treinados. Porém, também ocorre um aumento nos níveis de enzimas antioxidantes, para contrabalançar a liberação de espécies reativas de oxigênio (ROS)⁸⁸.

Os marcadores de inflamação – como proteína C reativa, interleucina-6 e leucócitos – mostram uma tendência de aumento em pessoas não treinadas ou no início dos períodos de treinamento, seguido de uma redução com o tempo ou em pessoas treinadas. Isso é sugestivo do processo adaptativo do sistema imunológico em relação à exposição crônica ao estresse físico constante⁸⁸.

10. AVALIAÇÃO DE ATLETAS E PESSOAS ALTAMENTE ATIVAS COM SINTOMAS SUGESTIVOS DE DOENÇA CARDIOVASCULAR

Após análise abrangente, os cardiologistas esportivos devem ser capazes de avaliar atletas e pessoas altamente ativas que apresentam sintomas sugestivos de doença cardiovascular subjacente. Esse processo requer a integração de princípios básicos de cardiologia geral e fisiologia do exercício, com uma compreensão abrangente de questões específicas dessa população, incluindo apresentações atípicas de doenças. Assim como as reclamações comuns, esses pacientes exigem uma base de conhecimento

essencial e conjuntos de habilidades necessários para a realização de uma avaliação criteriosa, conforme mostra a Tabela 2⁹²⁻⁹⁶.

Tabela 2. Avaliação clínica do paciente sintomático

CONHECIMENTO MÉDICO
<ol style="list-style-type: none">1. Conhecer o diagnóstico diferencial, incluindo causas cardiovasculares e não cardiovasculares, de dor torácica;2. Conhecer apresentações atípicas comuns de dor torácica isquêmica por esforço associada à doença arterial coronariana aterosclerótica;3. Conhecer apresentações atípicas comuns de dor torácica isquêmica por esforço associada a anomalias coronárias congênitas;4. Saber como otimizar as abordagens convencionais para testes de exercício, evitando o término do teste em “limitares de diagnóstico” e a inclusão de imagens não invasivas para maximizar a utilidade diagnóstica;5. Saber como e quando personalizar ainda mais os testes de exercício, incluindo o uso de protocolos de exercício individualizados que permitem a manipulação de variáveis, como intensidade, duração, modalidade e clima do exercício;6. Saber como e quando estender as abordagens convencionais de testes de exercício, para incluir testes auxiliares, como troca gasosa metabólica, oximetria de pulso, medição direta do débito cardíaco e medições hemodinâmicas invasivas;7. Conhecer as causas comuns de colapso, incluindo etiologias sincopais e não sincopais, durante o exercício;8. Conhecer apresentações comuns de causas não sincopais de colapso durante o exercício;9. Saber como determinar um histórico médico abrangente de síncope associada ao exercício, com ênfase na identificação de características de causas de síncope mediadas neuralmente e alternativas de alto risco;10. Conhecer a fisiologia responsável pela síncope neuromediada pós-esforço;11. Conhecer as causas comuns de palpitações;12. Conhecer as características clínicas sugestivas de causas benignas versus causas de palpitações de alto risco;13. Conhecer as causas cardiovasculares e não cardiovasculares da capacidade de exercício prejudicada ou da diminuição do desempenho do exercício.
ATENDIMENTO AO PACIENTE E HABILIDADES PROCESSUAIS
<ol style="list-style-type: none">1. Habilidade para realizar um histórico médico pessoal e familiar abrangente, incluindo a caracterização dos hábitos de exercício e atividade física (treinamento, competição e descondicionamento) e o

- uso de agentes melhoradores de desempenho durante a avaliação dos sintomas;
2. Habilidade para determinar a avaliação apropriada do paciente apresentando dor torácica durante ou não relacionada ao exercício;
 3. Habilidade para supervisionar avaliações convencionais de testes de esforço, incluindo o uso de ECG contínuo e formas padrão de imagens não invasivas;
 4. Habilidade para desenvolver e implementar abordagens personalizadas para testes de exercício com ênfase na reprodução das condições fisiológicas necessárias para reproduzir os sintomas apresentados;
 5. Habilidade para determinar a avaliação apropriada de pacientes apresentando colapso durante ou não relacionado ao exercício, incluindo seleção de diagnóstico por imagem e monitoramento ambulatorial do ritmo;
 6. Habilidade para determinar a avaliação apropriada do paciente apresentando palpitações durante ou não relacionadas ao exercício, incluindo a seleção de imagens diagnósticas e monitoramento ambulatorial do ritmo;
 7. Habilidade para envolver uma abordagem colaborativa e muitas vezes multidisciplinar durante a avaliação do paciente com capacidade de exercício prejudicada ou diminuição no desempenho do exercício.

10.1 DOR NO PEITO

A dor no peito, tanto em repouso quanto durante o exercício, é um motivo comum para o atleta procurar atendimento médico. As causas não cardíacas de dor torácica, incluindo processos gastrointestinais, pulmonares e musculoesqueléticos, são comuns em atletas de todas as idades e são responsáveis pela grande maioria dos diagnósticos⁹⁷. Entre os jovens – com idade inferior a 35 anos –, a doença cardiovascular (DCV) subjacente é responsável pela grande minoria (cerca de 6%) da dor torácica, mas quando presente, é frequentemente atribuída a doenças potencialmente fatais, incluindo cardiomiopatia hipertrófica, artérias coronárias anômalas e doenças congênitas. Pacientes com anomalias coronárias congênitas geralmente apresenta padrões atípicos, incluindo falta de ar por esforço na ausência de dor no peito, uma queixa que muitas vezes é diagnosticada erroneamente como asma por esforço refratária a medicamentos ou desconforto torácico esporádico que está presente apenas em intensidade de exercício muito alta⁹⁸.

Por outro lado, a aterosclerose predomina como causa cardíaca de dor torácica por esforço em pacientes com menos de 35 anos de idade. Nesse caso, o atleta pode apresentar angina típica, mas muitas vezes apenas uma variante conhecida como angina de aquecimento, representada por desconforto no peito que ocorre durante os primeiros minutos de exercício

e depois diminui com esforço contínuo. Essa apresentação é comum entre atletas mais velhos, uma população na qual nenhum nível de condicionamento físico é completamente protetor contra aterosclerose e deve levantar um alto índice de suspeita de doença. Em pacientes de todas as idades, os sintomas que acompanham o desconforto torácico devido ao esforço, incluindo palpitações, quase síncope ou síncope, ou declínio no desempenho do exercício devem gerar um alto índice de suspeita de DCV⁹⁸.

A avaliação do desconforto torácico começa com um histórico detalhado do paciente, incluindo a verificação de padrões de doenças familiares, incluindo cardiomiopatias genéticas e aterosclerose prematura e o uso de drogas ilícitas ou agentes que melhoram o desempenho. Etapas diagnósticas adicionais incluem ECG de repouso, medição do perfil lipídico e teste ergométrico abrangente de acordo com as diretrizes. O teste de exercício não deve ser encerrado com uma frequência cardíaca alvo pré-definida, mas sim continuado até a capacidade máxima de exercício volitivo. Essa abordagem permite a caracterização da resposta sistema cardiovascular ao exercício em todo o espectro de intensidade, maximizando assim a probabilidade de reprodução dos sintomas, o que é necessário para excluir ou confirmar a patologia subjacente⁹⁹.

Os protocolos de exercícios convencionais podem não ser suficientes para reproduzir o desconforto torácico, e muitas vezes são necessários testes personalizados, projetados para simular as condições sob as quais os sintomas se desenvolvem. A personalização deve considerar a manipulação de variáveis, incluindo intensidade, duração, modalidade e clima do exercício. Cicloergômetros e remo são frequentemente necessários para simular de maneira ideal ambientes de treinamento e competição, e esteiras padrão presentes na maioria dos hospitais e consultórios podem facilitar intervalos de sprint adequados em atletas de elite⁹⁹.

Assim, a avaliação abrangente do exercício em atletas pode ser melhor realizada em centros de referência que abrigam laboratórios avançados de testes de exercício, com pessoal treinado. A inclusão de testes adjuvantes, incluindo troca gasosa metabólica, oximetria de pulso, imagem cardíaca, medição do débito cardíaco e avaliação de parâmetros hemodinâmicos invasivos, pode melhorar o rendimento diagnóstico do teste de esforço e deve ser considerada caso a caso⁹⁹.

10.2 SÍNCOPE

O colapso durante o exercício por alteração ou perda completa de consciência é uma emergência médica que requer avaliação imediata. As causas do colapso incluem síncope cardíaca e neuralmente mediada, insolação, hiponatremia, colapso associado ao exercício e convulsão. Vítimas de insolação, hiponatremia e colapso associado ao exercício normalmente retêm algum nível de consciência durante o evento. Por outro lado, atletas com síncope cardíaca, síncope neuromediada

ou convulsão normalmente experimentam um período de completa inconsciência. Pacientes com hipóxia cerebral devido à parada cardíaca podem apresentar espasmos mioclônicos, às vezes confundidos com atividade convulsiva, e frequentemente tem incontinência. As convulsões de origem neurológica podem ocorrer em outros momentos além do exercício e as convulsões precedem a perda de consciência⁹².

A síncope é definida como perda transitória de consciência e tônus postural, resultante de hipoperfusão cerebral global com recuperação espontânea e completa e sem sequelas neurológicas⁹³. A síncope em atletas jovem é mais mediada neuralmente, mas pode ser causada por condições alternativas potencialmente fatais, incluindo taquiarritmias transitórias, bradiarritmias e obstrução do fluxo de saída do VE. A síncope neuromediada é comum no período pós-exercício imediato e em situações não relacionados ao exercício, mas é rara durante o esforço. É tipicamente precedida por sintomas premonitórios, incluindo uma sensação generalizada de calor, rubor e tontura, culminando em perda de consciência⁹⁴.

Os pacientes afetados geralmente se abaixam até o chão ou caem lentamente devido ao início relativamente gradual dos sintomas, tornando as lesões corporais incomuns. O período de inconsciência que se segue é breve, com confusão residual mínima na ausência de hipoglicemia concomitante, o que pode afetar o atleta no diabetes dependente de insulina, sendo seguido por sintomas vagais persistentes, incluindo rubor, calor, fadiga e náusea. A síncope causada por uma arritmia aguda, por sua vez, é caracterizada por uma perda abrupta de consciência seguida por colapso dramático e lesão¹⁰⁰.

A avaliação diagnóstica da síncope começa com a aquisição cuidadosa do histórico médico e, quando disponível, revisão da captura de vídeo do evento, com ênfase na definição das circunstâncias e na lembrança do evento. Em situações em que a história não é diagnóstica, o ECG e a imagem cardíaca não invasiva são complementos úteis que devem ser usados para excluir doença elétrica, valvular ou miocárdica subjacente. Testes de exercício projetados para desencadear arritmias e testes provocativos para revelar as características do ECG da síndrome do QT longo (SQTL) podem ser necessários em indivíduos selecionados. A monitorização ambulatorial prolongada, incluindo o uso de gravadores de loop implantáveis, deve ser considerada para aqueles com suspeita de síncope arritmica e uma avaliação inicial não diagnóstica. É importante obter um registro do ritmo cardíaco durante um evento de síncope antes de excluir uma causa arritmica de síncope. Como a intolerância ortostática relativa é característica e uma consequência direta da adaptação cardiovascular, o teste de inclinação não deve ser utilizado para estabelecer um diagnóstico de síncope neuromediada nessa população, pois um teste positivo é inespecífico^{95,96}.

10.3 PALPITAÇÕES

As palpitações – definidas como a sensação do coração batendo muito forte, muito rápido ou irregularmente – são um sintoma, não um diagnóstico. Durante momentos de excitação, medo e estresse psicológico, as palpitações refletem taquicardia sinusal e são comuns entre os atletas, devido ao seu elevado senso de consciência corporal. Por outro lado, as palpitações que ocorrem na ausência de fatores desencadeantes ou durante o exercício têm maior probabilidade de serem causadas por arritmias. Palpitações por aceleração ou desaceleração súbita da frequência cardíaca na ausência de um padrão de exercício explicativo devem aumentar o índice de suspeita de arritmia patológica¹⁰¹.

O atleta com palpitações requer avaliação para excluir arritmias potencialmente fatais. O histórico médico muitas vezes não é revelador, mas deve ser orientado para diferenciar palpitações de esforço daquelas não relacionadas ao exercício e esclarecer fatores explicativos, incluindo uso de estimulantes, higiene do sono inadequada e estresse psicossocial. Um ECG em repouso deve ser realizado para avaliar a pré-excitação, verificar distúrbios de repolarização, incluindo SQTl e síndrome de Brugada, e rastrear doença cardíaca estrutural subjacente. Os pacientes que apresentam palpitações durante o exercício devem ser submetidos a teste ergométrico e exames de imagem cardíaca¹⁰¹.

Quando as etapas iniciais de diagnóstico não conseguem reproduzir as palpitações, o monitoramento ambulatorial do ritmo deve ser usado com o objetivo de capturar o ritmo durante os sintomas. Existem vários dispositivos que facilitam a detecção ambulatorial do ritmo, incluindo monitores Holter de 24 horas, monitores de ritmo adesivos vestíveis, dispositivos acionados pelo paciente para serem usados com ECG de smartphones, monitores de loop externo de longo prazo e monitores implantáveis de longo prazo. A seleção do dispositivo deve ser feita de forma individualizada e pode envolver a utilização de vários dispositivos de forma sequencial até que o diagnóstico seja garantido. A avaliação do atleta com palpitações revela distúrbios do ritmo benignos, mas explicativos, incluindo batimentos atriais e ventriculares prematuros, que são melhor abordados por meio de aconselhamento e, raramente, supressão farmacológica¹⁰¹.

11. CURRÍCULO BÁSICO ESPECÍFICO

A tendência crescente na prevalência da obesidade e do diabetes, que triplicou na Europa, e as pequenas alterações na prevalência dos principais componentes das DCV, doença cardíaca isquêmica e acidente vascular cerebral, mudaram a conduta médica¹⁰². A comunidade científica e clínica iniciou uma transição do tratamento predominante para a prevenção de doenças cardiovasculares. Por isso, devido aos requisitos específicos no domínio da prevenção cardiovascular, a EAPC propôs um currículo básico

específico para cardiologistas preventivos em colaboração com o grupo de trabalho do Currículo Básico para Cardiologistas da ESC, reconhecendo que a cardiologia preventiva requer conhecimentos e competências que vão além dos requisitos básicos da cardiologia geral, sendo necessária formação adicional. No currículo básico publicado pela EAPC, a cardiologia esportiva tem papel relevante, sendo considerada um dos domínios e competências exigidos dos médicos envolvidos na prevenção primária e secundária^{102,103}.

O aumento exponencial e a crescente procura de conhecimentos especializados em cardiologia esportiva indicam a necessidade de estruturar sistematicamente a base de conhecimento da cardiologia esportiva em um currículo detalhado. Assim, um currículo básico específico para uma qualificação europeia em cardiologia esportiva foi proposto em 2013 pela EAPC e inclui princípios de avaliação cardíaca, estratégias de prevenção de MSC, elegibilidade e desqualificação esportiva para atletas com anomalias cardíacas e reabilitação cardíaca em atletas com diagnóstico cardíaco¹⁰⁴.

Em 2017, o ACC publicou um documento de consenso focado em um currículo básico de cardiologia esportiva para fornecer cuidados cardiovasculares a atletas competitivos e pessoas altamente ativas, que definia as habilidades essenciais necessárias para a prática eficaz de cardiologia esportiva¹⁰⁵.

REFERÊNCIAS

1. Castelletti S, Pieles GE. The athlete's heart from Philippides to the modern marathon runners. *Eur Heart J.* 2022;43(27):2538-2541.
2. Wooley CF. Jacob Mendez Da Costa: medical teacher, clinician, and clinical investigator. *Am J Cardiol.* 1982;50(50):1145-1148.
3. Castelletti S, D'Ascenzi F, Papadakis M. Sports cardiology in Europe from the ancient Greek-Roman era to the present. *Eur Heart J.* 2022;43(27):2542-2544.
4. Sharma S, Drezner JA, Baggish A, et al. International recommendations for electrocardiographic interpretation in athletes. *Eur Heart J.* 2018;39(16):1466-1480.
5. Delise P, Mos L, Sciarra L, et al. Italian Cardiological Guidelines (COCIS) for competitive sport eligibility in athletes with heart disease: update 2020. *J Cardiovasc Med.* 2021;22(11):874-891.
6. Pelliccia A, Sharma S, Gati S, et al. 2020 ESC guidelines on sports cardiology and exercise in patients with cardiovascular disease. *Eur Heart J.* 2020;42(1):17-96.

7. Mont L, Pelliccia A, Sharma S, et al. Pre-participation cardiovascular evaluation for athletic participants to prevent sudden death: position paper from the EHRA and the EACPR, branches of the ESC. Endorsed by APHRS, HRS, and SOLAECE. *Eur J Prev Cardiol.* 2017;24(1):41-69.
8. Corrado D, Basso C, Rizzoli G, Schiavon M, Thiene G. Does sports activity enhance the risk of sudden death in adolescents and young adults? *JACC.* 2003;42(11):1959-1963.
9. Sarto P, Zorzi A, Merlo L, et al. Value of screening for the risk of sudden cardiac death in young competitive athletes. *Eur Heart J.* 2023;44(12):1084-1092.
10. Maron BJ, Levine BD, Washington RL, et al. Eligibility and disqualification recommendations for competitive athletes with cardiovascular abnormalities: task force 2: preparticipation screening for cardiovascular disease in competitive athletes: a scientific statement from the American Heart Association and American College of Cardiology. *Circulation.* 2015;132(22):267-272.
11. Fritsch P, Dalla Pozza R, Ehringer-Schetitska D, et al. Cardiovascular pre-participation screening in young athletes: recommendations of the Association of European Pediatric Cardiology. *Cardiol Young.* 2017;27(9):1655-1660.
12. Dvorak J, Grimm K, Schmied C, Junge A. Development and implementation of a standardized precompetition medical assessment of international elite football players--2006 FIFA World Cup Germany. *Clin J Sport Med.* 2009;19(4):316-321.
13. Ljungqvist A, Jenoure PJ, Engebretsen L, et al. The International Olympic Committee (IOC) consensus statement on periodic health evaluation of elite athletes, March 2009. *Clin J Sport Med.* 2009;19(5):347-365.
14. Corrado D, Basso C, Pavei A, Michieli P, Schiavon M, Thiene G. Trends in sudden cardiovascular death in young competitive athletes after implementation of a preparticipation screening program. *JAMA.* 2006;296(13):1593-1601.
15. Steinvil A, Chundadze T, Zeltser D, et al. Mandatory electrocardiographic screening of athletes to reduce their risk for sudden death. *JACC.* 2011;57(11):1291-1296.
16. Maron BJ, Haas TS, Doerer JJ, Thompson PD, Hodges JS. Comparison of U.S. and Italian experiences with sudden cardiac deaths in young

competitive athletes and implications for preparticipation screening strategies. *Am J Cardiol.* 2009;104(2):276-280.

17. Harmon KG, Zigman M, Drezner JA. The effectiveness of screening history, physical exam, and ECG to detect potentially lethal cardiac disorders in athletes: a systematic review/meta-analysis. *J Electrocardiol.* 2015;48(3):329-338.

18. Valentini F, Anselmi F, Metra M, et al. Diagnostic and prognostic value of low QRS voltages in cardiomyopathies: old but gold. *Eur J Prev Cardiol.* 2022;29(8):1177-1187.

19. Ragazzoni GL, Cavigli L, Cavarretta E, et al. How to evaluate resting ECG and imaging in children practising sport: a critical review and proposal of an algorithm for ECG interpretation. *Eur J Prev Cardiol.* 2023;30(5):375-383.

20. Conway JJ, Krystofiak J, Quirolgico K, Como B, Altobelli A, Putukian M. Evaluation of a preparticipation cardiovascular screening program among 1,686 National Collegiate Athletic Association Division I Athletes: comparison of the Seattle, refined, and International Electrocardiogram Screening Criteria. *Clin J Sport Med.* 2022;32(3):306-312.

21. Halasz G, Cattaneo M, Piepoli M, et al. Pediatric athletes' ECG and diagnostic performance of contemporary ECG interpretation criteria. *Int J Cardiol.* 2021;335:40-46.

22. D'Ascenzi F, Anselmi F, Mondillo S, et al. The use of cardiac imaging in the evaluation of athletes in the clinical practice: a survey by the sports cardiology and exercise section of the European Association of Preventive Cardiology and University of Siena, in collaboration with the European Association of Cardiovascular Imaging, the European Heart Rhythm Association and the ESC Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases. *Eur J Prev Cardiol.* 2021;28(10):1071-1077.

23. Siscovick DS, Weiss NS, Fletcher RH, Lasky T. The incidence of primary cardiac arrest during vigorous exercise. *N Engl J Med.* 1984;311:874-7.

24. Williams ES, Halperin JL, Arrighi JA, et al. 2016 ACC lifelong learning competencies for general cardiologists: a report of the ACC Competency Management Committee. *J Am Coll Cardiol.* 2016;67:2656-95.

25. Levine BD, Baggish AL, Kovacs RJ, Link MS, Maron MS, Mitchell JH. Eligibility and disqualification recommendations for competitive athletes with cardiovascular abnormalities: task force 1: classification of sports: dynamic,

static, and impact: a scientific statement from the American Heart Association and American College of Cardiology. *J Am Coll Cardiol*. 2015;66:2350–5.

26. Morganroth J, Maron BJ. The athlete's heart syndrome: a new perspective. *Ann N Y Acad Sci*. 1977;301:931–41.

27. D'Andrea A, Cocchia R, Riegler L, et al. Left ventricular myocardial velocities and deformation indexes in top-level athletes. *J Am Soc Echocardiogr*. 2010;23:1281–8.

28. D'Andrea A, Riegler L, Golia E, et al. Range of right heart measurements in top-level athletes: the training impact. *Int J Cardiol*. 2013;164:48–57.

29. Grunig E, Henn P, D'Andrea A, et al. Reference values for and determinants of right atrial area in healthy adults by 2-dimensional echocardiography. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2013;6:117–24.

30. Iskandar A, Mujtaba MT, Thompson PD. Left atrium size in elite athletes. *J Am Coll Cardiol Img*. 2015;8:753–62.

31. Wasfy MM, Weiner RB, Wang F, et al. Endurance exercise-induced cardiac remodeling: not all sports are created equal. *J Am Soc Echocardiogr*. 2015;28:1434–40.

32. Weiner RB, Wang F, Isaacs SK, et al. Blood pressure and left ventricular hypertrophy during American-style football participation. *Circulation*. 2013;128:524–31.

33. Lin J, Wang F, Weiner RB, et al. Blood pressure and LV remodeling among American-style football players. *J Am Coll Cardiol Img*. 2016;9:1367–76.

34. Brosnan M, La Gerche A, Kalman J, et al. The Seattle Criteria increase the specificity of preparticipation ECG screening among elite athletes. *Br J Sports Med*. 2014;48:1144–50.

35. Riding NR, Sheikh N, Adamuz C, et al. Comparison of three current sets of electrocardiographic interpretation criteria for use in screening athletes. *Heart*. 2015;101:384–90.

36. Wasfy MM, DeLuca J, Wang F, et al. ECG findings in competitive rowers: normative data and the prevalence of abnormalities using contemporary screening recommendations. *Br J Sports Med*. 2015;49:200–6.

37. Sharma S, Drezner JA, Baggish A, et al. International recommendations for electrocardiographic interpretation in athletes. *J Am Coll Cardiol*. 2017;69:1057–75.

38. La Gerche A, Claessen G, Van de Bruaene A, Pattyn N, Van Cleemput J, Gewillig M, Bogaert J, Dymarkowski S, Claus P, Heidbuchel H. Cardiac MRI: A new gold standard for ventricular volume quantification during high-intensity exercise. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2013;6:329–338.
39. Lee PT, Dweck MR, Prasher S, Shah A, Humphries SE, Pennell DJ, Montgomery HE, Payne JR. Left ventricular wall thickness and the presence of asymmetric hypertrophy in healthy young army recruits: Data from the LARGE heart study. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2013;6:262–267.
40. Grazioli G, Usín D, Trucco E, Sanz M, Montserrat S, Vidal B, Gutierrez J, Canal R, Brugada J, Mont L, et al. Differentiating hypertrophic cardiomyopathy from athlete's heart: An electrocardiographic and echocardiographic approach. *J Electrocardiol*. 2016;49:539–544.
41. Caselli S, Maron MS, Urbano-Moral JA, Pandian NG, Maron BJ, Pelliccia A. Differentiating left ventricular hypertrophy in athletes from that in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Am J Cardiol*. 2014;114:1383–1389.
42. Marian AJ, Braunwald E. Hypertrophic Cardiomyopathy: genetics, pathogenesis, clinical manifestations, diagnosis, and therapy. *Circ Res*. 2017;121:749–770.
43. McLellan AJ, Ellims AH, Prabhu S, Voskoboinik A, Iles LM, Hare JL, Kaye DM, Macciocca I, Mariani JA, Kalman JM, et al. Diffuse ventricular fibrosis on cardiac magnetic resonance imaging associates with ventricular tachycardia in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2016;27:571–580.
44. Ellims AH, Taylor AJ, Mariani JA, Ling LH, Iles LM, Maeder MT, Kaye DM. Evaluating the utility of circulating biomarkers of collagen synthesis in hypertrophic cardiomyopathy. *Circ Heart Fail*. 2014;7:271–278.
45. Kuusisto J, Kärjä V, Sipola P, Kholová I, Peuhkurinen K, Jääskeläinen P, Naukkarinen A, Ylä-Herttuala S, Punnonen K, Laakso M. Low-grade inflammation and the phenotypic expression of myocardial fibrosis in hypertrophic cardiomyopathy. *Heart*. 2012;98:1007–1013.
46. Zen K, Irie H, Doue T, Takamiya M, Yamano T, Sawada T, Azuma A, Matsubara H. Analysis of circulating apoptosis mediators and proinflammatory cytokines in patients with idiopathic hypertrophic cardiomyopathy: Comparison between nonobstructive and dilated-phase hypertrophic cardiomyopathy. *Int Heart J*. 2005;46:231–244.

47. Moreno V, Hernández-Romero D, Vilchez JA, García-Honrubia A, Cambronero F, Casas T, González J, Martínez P, Climent V, de la Morena G, et al. Serum levels of high-sensitivity troponin T: A novel marker for cardiac remodeling in hypertrophic cardiomyopathy. *J Card Fail.* 2010;16:950–956.
48. Fang L, Ellims AH, Moore XL, White DA, Taylor AJ, Chin-Dusting J, Dart AM. Circulating microRNAs as biomarkers for diffuse myocardial fibrosis in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *J Transl Med.* 2015;13:314.
49. Bódi B, Oláh A, Mártha L, Tóth A, Radovits T, Merkely B, Papp Z. Exercise-induced alterations of myocardial sarcomere dynamics are associated with hypophosphorylation of cardiac troponin I. *Rev Cardiovasc Med.* 2021;22:1079–1085.
50. Kosowski M, Młynarska K, Chmura J, Kustrzycka-Kratochwil D, Sukiennik-Kujawa M, Todd JA, Jankowska EA, Banasiak W, Reczuch K, Ponikowski P. Cardiovascular stress biomarker assessment of middle-aged non-athlete marathon runners. *Eur J Prev Cardiol.* 2019;26:318–327.
51. Samaha E, Avila A, Helwani MA, Ben Abdallah A, Jaffe AS, Scott MG, Nagele P. High-Sensitivity Cardiac Troponin After Cardiac Stress Test: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Am Heart Assoc.* 2019;8:e008626.
52. Burtscher M, Niebauer J. The cardiac troponin response during high-intensity interval training. *Scand J Med Sci Sports.* 2019;29:158–159.
53. Aengevaeren VL, Baggish AL, Chung EH, George K, Kleiven Ø, Mingels AMA, Ørn S, Shave RE, Thompson PD, Eijsvogels TMH. Exercise-Induced Cardiac Troponin Elevations: From Underlying Mechanisms to Clinical Relevance. *Circulation.* 2021;144:1955–1972.
54. Bjørkavoll-Bergseth M, Erevik CB, Kleiven Ø, Eijsvogels TMH, Skadberg Ø, Frøysa V, Wiktorski T, Auestad B, Edvardsen T, Moberg Aakre K, et al. Determinants of Interindividual Variation in Exercise-Induced Cardiac Troponin I Levels. *J Am Heart Assoc.* 2021;10:e021710.
55. Scherr J, Braun S, Schuster T, Hartmann C, Moehlenkamp S, Wolfarth B, Pressler A, Halle M. 72-h kinetics of high-sensitive troponin T and inflammatory markers after marathon. *Med Sci Sports Exerc.* 2011;43:1819–1827.
56. Marshall L, Lee KK, Stewart SD, Wild A, Fujisawa T, Ferry AV, Stables CL, Lithgow H, Chapman AR, Anand A, et al. Effect of Exercise Intensity and Duration on Cardiac Troponin Release. *Circulation.* 2020;141:83–85.

57. Wilson MG, Hull JH, Rogers J, Pollock N, Dodd M, Haines J, Harris S, Loosemore M, Malhotra A, Pieles G, et al. Cardiorespiratory considerations for return-to-play in elite athletes after COVID-19 infection: A practical guide for sport and exercise medicine physicians. *Br J Sports Med.* 2020;54:1157–1161.
58. Moulson N, Petek BJ, Drezner JA, Harmon KG, Kliethermes SA, Patel MR, Baggish AL, Asif IM, Borchers J, Edenfield KM, et al. SARS-CoV-2 cardiac involvement in young competitive athletes. *Circulation.* 2021;144:256–266.
59. Hammadah M, Kim JH, Tahhan AS, Kindya B, Liu C, Ko YA, Al Mheid I, Wilmot K, Ramadan R, Alkhoder A, et al. Use of high-sensitivity cardiac troponin for the exclusion of inducible myocardial ischemia: a cohort study. *Ann Intern Med.* 2018;169:751–760.
60. Walter JE, Honegger U, Puelacher C, Mueller D, Wagener M, Schaerli N, Strebel I, Twerenbold R, Boeddinghaus J, Nestelberger T, et al. Prospective validation of a biomarker-based rule out strategy for functionally relevant coronary artery disease. *Clin Chem.* 2018;64:386–395.
61. Yokokawa T, Hashimoto T, Iwanaka N. Caffeine increases myoglobin expression via the cyclic AMP pathway in L6 myotubes. *Physiol Rep.* 2021;9:e14869.
62. Lam FC, Khan TM, Faidah H, Haseeb A, Khan AH. Effectiveness of whey protein supplements on the serum levels of amino acid, creatinine kinase and myoglobin of athletes: A systematic review and meta-analysis. *Syst Rev.* 2019;8:130.
63. Nieman DC, Zwetsloot KA, Simonson AJ, Hoyle AT, Wang X, Nelson HK, Lefranc-Millot C, Guérin-Deremaux L. Effects of Whey and Pea Protein Supplementation on Post-Eccentric Exercise Muscle Damage: A Randomized Trial. *Nutrients.* 2020;12:2382.
64. Tota ŁM, Wiecha SS. Biochemical profile in mixed martial arts athletes. *PeerJ.* 2022;10:e12708.
65. Bjørnsen T, Wernbom M, Paulsen G, Berntsen S, Brankovic R, Stålesen H, Sundnes J, Raastad T. Frequent blood flow restricted training not to failure and to failure induces similar gains in myonuclei and muscle mass. *Scand J Med Sci Sports.* 2021;31:1420–1439.

66. Symanski JD, McMurray RG, Silverman LM, Smith BW, Siegel AJ. Serum creatine kinase and CK-MB isoenzyme responses to acute and prolonged swimming in trained athletes. *Clin Chim Acta*. 1983;129:181–187.
67. Kettunen P, Kala R, Rehunen S. CK and CK-MB in skeletal muscle of athletes and in serum after thoracic contusion in sport. *J Sports Med Phys Fit*. 1984;24:21–25.
68. Jaffe AS, Garfinkel BT, Ritter CS, Sobel BE. Plasma MB creatine kinase after vigorous exercise in professional athletes. *Am J Cardiol*. 1984;53:856–858.
69. Apple FS, Tesch PA. CK and LD isozymes in human single muscle fibers in trained athletes. *J Appl Physiol*. 1989;66:2717–2720.
70. Sahadeo PA, Dym AA, Berry LB, Bahar P, Singla A, Cheta M, Bhansali R, LaVine S, Laser J, Richman M. The best of both worlds: eliminating creatine kinase-muscle/brain (ck-mb) testing in the emergency department leads to lower costs without missed clinical diagnoses. *Cureus*. 2021;13:e15150.
71. Zhang ZL, Li R, Yang FY, Xi L. Natriuretic peptide family as diagnostic/prognostic biomarker and treatment modality in management of adult and geriatric patients with heart failure: Remaining issues and challenges. *J Geriatr Cardiol*. 2018;15:540–546.
72. Limkakeng AT, Leahy JC, Griffin SM, Lokhnygina Y, Jaffa E, Christenson RH, Newby LK. Provocative biomarker stress test: Stress-delta N-terminal pro-B type natriuretic peptide. *Open Heart*. 2018;5:e000847.
73. Perrone MA, Macrini M, Maregnani A, Ammirabile M, Clerico A, Bernardini S, Romeo F. The effects of a 50 km ultramarathon race on high sensitivity cardiac troponin I and NT-proBNP in highly trained athletes. *Minerva Cardioangiol*. 2020;68:305–312.
74. Banfi G, Lippi G, Susta D, Barassi A, D'Eiril GM, Dogliotti G, Corsi MM. NT-proBNP concentrations in mountain marathoners. *J Strength Cond Res*. 2010;24:1369–1372.
75. Banfi G, D'Eiril GM, Barassi A, Lippi G. N-terminal proB-type natriuretic peptide (NT-proBNP) concentrations in elite rugby players at rest and after active and passive recovery following strenuous training sessions. *Clin Chem Lab Med*. 2008;46:247–249.

76. Lindsay A, Lewis JG, Gill N, Draper N, Giese SP. No relationship exists between urinary NT-proBNP and GPS technology in professional rugby union. *J Sci Med Sport*. 2017;20:790–794.
77. Scharhag J, Meyer T, Auracher M, Müller M, Herrmann M, Gabriel H, Herrmann W, Kindermann W. Exercise-induced increases in NT-proBNP are not related to the exercise-induced immune response. *Br J Sports Med*. 2008;42:383–385.
78. King G, Almuntaser I, Murphy RT, La Gerche A, Mahoney N, Bennet K, Clarke J, Brown A. Reduced right ventricular myocardial strain in the elite athlete may not be a consequence of myocardial damage. “Cream masquerades as skimmed milk”. *Echocardiography*. 2013;30:929–935.
79. Jin H, Liu Y, Schweikert B, Hahman H, Wang L, Imhof A, Muche R, König W, Steinacker JM. Serial changes in exercise capacity, NT-proBNP, and adiponectin in patients with acute coronary syndrome before and after phase II rehabilitation as well as at the 12-month follow-up. *Cardiol Res Pract*. 2022;2022:6538296.
80. Koch V, Biener M, Müller-Hennessen M, Vafaie M, Staudacher I, Katus HA, Giannitsis E. Diagnostic performance of D-dimer in predicting venous thromboembolism and acute aortic dissection. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care*. 2020;10:559–566.
81. Almorad A, Ohanyan A, Pinteá Bentea G, Wielandts JY, El Haddad M, Lycke M, O’Neill L, Morissens M, De Keyzer E, Nguyen T, et al. D-dimer blood concentrations to exclude left atrial thrombus in patients with atrial fibrillation. *Heart*. 2021;107:195–200.
82. Miller MJ, Maier CL, Duncan A, Guarner J. Assessment of Coagulation and Hemostasis Biomarkers in a Subset of Patients With Chronic Cardiovascular Disease. *Clin Appl Thromb Hemost*. 2021;27:10760296211032292.
83. Ferenchick GS, Hirokawa S, Mammen EF, Schwartz KA. Anabolic-androgenic steroid abuse in weight lifters: Evidence for activation of the hemostatic system. *Am J Hematol*. 1995;49:282–288.
84. Hegde SS, Goldfarb AH, Hegde S. Clotting and fibrinolytic activity change during the 1 h after a submaximal run. *Med Sci Sports Exerc*. 2001;33:887–892.

85. Weiss C, Egermann M, Bärtsch P. Exercise-induced activation of coagulation in subjects with activated protein C resistance. *Blood Coagul Fibrinolysis*. 2004;15:317–321.
86. Korsten-Reck U, Winterer J, König D, Dickhuth HH. Pulmonary embolism as a cause of a reduced performance capacity of endurance trained men—Report of 2 cases. *Dtsch Med Wochenschr*. 2010;135:1596–1600.
87. Radišić Biljak V, Vidranski V, Ružić L, Simundić AM, Vidranski T. Women in sports: The applicability of common national reference intervals for inflammatory and coagulation biomarkers (HemSter Study). *Biochem Med*. 2021;31:010702.
88. Palacios G, Pedrero-Chamizo R, Palacios N, Maroto-Sánchez B, Aznar S, González-Gross M. Biomarkers of physical activity and exercise. *Nutr Hosp*. 2015;31(3):237–244.
89. Zielinski J, Krasinska B, Kusy K. Hypoxanthine as a predictor of performance in highly trained athletes. *Int J Sports Med*. 2013;34:1079–1086.
90. Hira HS, Samal P, Kaur A, Kapoor S. Plasma level of hypoxanthine/xanthine as markers of oxidative stress with different stages of obstructive sleep apnea syndrome. *Ann Saudi Med*. 2014;34:308–313.
91. Włodarczyk M, Kusy K, Słominska E, Krasinski Z, Zielinski J. Change in lactate, ammonia, and hypoxanthine concentrations in a 1-year training cycle in highly trained athletes: applying biomarkers as tools to assess training status. *J Strength Cond Res*. 2020;34:355–364.
92. O'Connor FG, Levine BD, Childress MA, Asplundh CA, Oriscello RG. Practical management: a systematic approach to the evaluation of exercise-related syncope in athletes. *Clin J Sport Med*. 2009;19:429–34.
93. Freeman R, Wieling W, Axelrod FB, et al. Consensus statement on the definition of orthostatic hypotension, neurally mediated syncope and the postural tachycardia syndrome. *Clin Auton Res*. 2011;21:69–72.
94. Hastings JL, Levine BD. Syncope in the athletic patient. *Prog Cardiovasc Dis*. 2012;54:438–44.

95. Levine BD, Lane LD, Buckey JC, Friedman DB, Blomqvist CG. Left ventricular pressure-volume and Frank-Starling relations in endurance athletes. Implications for orthostatic tolerance and exercise performance. *Circulation*. 1991;84: 1016–23.
96. Levine BD, Buckey JC, Fritsch JM, et al. Physical fitness and cardiovascular regulation: mechanisms of orthostatic intolerance. *J Appl Physiol*. 1991;70:112–22.
97. Perron AD. Chest pain in athletes. *Clin Sports Med* 2003;22:37–50.
98. Lockie TP, Rolandi MC, Guilcher A, et al. Synergistic adaptations to exercise in the systemic and coronary circulations that underlie the warmup angina phenomenon. *Circulation*. 2012;126:2565–74.
99. Thompson PD, Myerburg RJ, Levine BD, Udelson JE, Kovacs RJ. Eligibility and disqualification recommendations for competitive athletes with cardiovascular abnormalities: task force 8: coronary artery disease: a scientific statement from the American Heart Association and American College of Cardiology. *J Am Coll Cardiol* 2015; 66:2406–11.
100. Abernethy WB, Choo JK, Hutter AM Jr. Echocardiographic characteristics of professional football players. *J Am Coll Cardiol* 2003;41:280–4.
101. Maron BJ. Distinguishing hypertrophic cardiomyopathy from athlete's heart physiological remodelling: clinical significance, diagnostic strategies and implications for preparticipation screening. *Br J Sports Med* 2009;43:649–56.
102. Timmis A, Townsend N, Gale CP, et al. European Society of Cardiology: cardiovascular disease statistics 2019. *Eur Heart J*. 2020;41(1):12-85.
103. Piepoli MF, Hoes AW, Agewall S, et al. 2016 european guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: The Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of 10 societies and by invited experts) developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). *Eur Heart J*. 2016;37(29):2315-2381.

104. Wilhelm M, Abreu A, Adami PE, et al. EAPC core curriculum for preventive cardiology. *Eur J Prev Cardiol.* 2021;29(1):251-274.
105. Heidbuchel H, Papadakis M, Panhuyzen-Goedkoop N, et al. Position paper: proposal for a core curriculum for a European Sports Cardiology qualification. *Eur J Prev Cardiol.* 2013;20(5):889-903.
106. Baggish AL, Battle RW, Beckerman JG, et al. Sports cardiology. *JACC.* 2017;70(15):1902-1918.

CAPÍTULO 26

UMA VISÃO ABRANGENTE SOBRE CUIDADOS PALIATIVOS NAS DOENÇAS CARDIOVASCULARES E PROMOÇÃO DA QUALIDADE DE VIDA

Claudia Kazuya Yamada Suzaki;
Felipe Monteiro Ayres de Oliveira;
Indiorany Augusto Barbosa dos Santos Ferreira;
Luciana da Veiga Kinoshita;
Pedro Henrique Leite Borges;
Priscila Iamusa Siqueira Crepaldi;
Thiago Fogliati Piccirillo;
Túlio Anthony Costa de Medeiros

RESUMO

Os cuidados paliativos evoluíram nas últimas décadas para se tornarem uma área que cuida de pessoas que vivem com doenças graves e cujo estado de saúde não responde ao tratamento. Normalmente esses pacientes apresentam sintomas, problemas e necessidades relacionados à saúde que podem ser abordados por uma equipe multidisciplinar com o objetivo de melhorar a qualidade de vida, mesmo quando a doença subjacente está progredindo ou entrando em fase terminal. Porém, os cuidados paliativos ainda são muitas vezes relacionados a uma abordagem dedicada aos que morrem em decorrência do câncer. Mas, se o padrão de cuidados recomendado for implementado em tempo útil, juntamente com cuidados especializados, pode beneficiar muitas pessoas que vivem com doenças avançadas, incluindo insuficiência cardíaca, diminuindo a carga causada pelos sintomas, como dor, falta de ar, fadiga, depressão, melhorando a qualidade de vida e o bem-estar espiritual. Estudos que investigam a influência dos cuidados paliativos em uma população afetada por doenças cardiovasculares são escassos, mas mostram uma melhora na qualidade de vida quando são adicionados ao tratamento cardiológico padrão.

PALAVRAS-CHAVE: Cuidados paliativos; Doenças cardiovasculares; Insuficiência cardíaca; Qualidade de vida; Suporte familiar

1. CUIDADOS PALIATIVOS

Os avanços da antibioticoterapia e o desenvolvimento científico e tecnológico pós-Segunda Guerra Mundial influenciaram a medicina na década de 1950, promovendo importantes progressos que resultaram na cura de várias doenças, aumentando significativamente a expectativa média de vida. A introdução da estatística como método de medição da qualidade dos serviços médicos prestados motivou os profissionais de saúde a avaliarem a qualidade de seu desempenho, principalmente a incidência de cura e o aumento de sobrevida em detrimento do alívio dos sintomas. Essa realidade trouxe como consequência uma postura diferente desses profissionais, que passaram a utilizar métodos de diagnóstico e tratamentos sofisticados, mas agressivos para os pacientes, prolongando a existência e, ao mesmo tempo, causando mais sofrimento¹.

Esse comportamento se tornou crucial diante de doenças como o câncer e o HIV, em que o tratamento exige o uso de métodos lesivos e citotóxicos ao organismo (ressecções cirúrgicas amplas, quimioterapia e radioterapia), requerendo, com isso, uma análise criteriosa entre risco e benefício. Influenciados pelas estatísticas, os médicos passaram a indicar procedimentos curativos ou a abandonar seus pacientes. A rápida ampliação e disseminação desse movimento fez com que os profissionais de saúde percebessem que, ao invés de prolongarem a vida, algumas vezes, apenas estavam retardando a morte¹.

Surgiu, então, um modelo de assistência médica que mantinha a orientação de um tratamento curativo, mas recomendava o tratamento precoce de todos os sintomas desconfortáveis e a análise criteriosa da indicação de condutas que visavam a cura. Caso os pacientes evoluíssem para uma doença ativa, progressiva e ameaçadora à continuidade da vida, eles eram mantidos com os necessários cuidados a fim de preservar a qualidade de vida. Essa nova conduta estabeleceu um equilíbrio entre extremos, preenchendo uma lacuna no exercício da atividade médica que imediatamente foi reconhecida em muitos países como uma nova especialidade – a Medicina Paliativa².

Derivado do latim *pallium*, que significa capa, manto, o termo paliativo remete à essência dos cuidados paliativos: aliviar os efeitos das doenças incuráveis, buscando integrar as diferentes dimensões do cuidado físico, psicológico, social e espiritual, e permitindo que o paciente tenha não somente uma morte mais tranquila, mas também uma vida ativa, na medida do possível, até o momento final. O cuidado paliativo, por sua vez, foi definido a princípio como um cuidado ativo e total de pacientes com doença ativa, progressiva e avançada, em que o prognóstico de vida é limitado e o foco de importância é a qualidade de vida – incluindo seu grupo familiar. Contando com o apoio de uma equipe multiprofissional, esse recurso é adotado quando

a doença não responde mais ao tratamento, considerando a morte como um processo normal, que não pode ser retardado nem acelerado³.

À medida que essa filosofia de cuidado foi se desenvolvendo, esse conceito foi modificado em todo o mundo. Em 2002, a OMS redefiniu o conceito de cuidado paliativo, dando ênfase à prevenção do sofrimento, passando a ser considerado uma abordagem que aprimora a qualidade de vida dos pacientes e das famílias que enfrentam problemas associados a doenças ameaçadoras da vida, por meio da prevenção e do alívio do sofrimento, por meio de identificação precoce, avaliação correta e tratamento da dor e outros problemas de ordem física, psicossocial e espiritual⁴.

1.1 ORIGEM DOS CUIDADOS PALIATIVOS

Historicamente, os cuidados paliativos se confundem com o termo hospice, que definia abrigos (hospedarias) destinados a receber e cuidar de peregrinos e viajantes. O relato mais antigo remonta ao século V, quando Fabíola, discípula de São Jerônimo, cuidava de viajantes vindos da Ásia, da África e dos países do leste no Hospício do Porto de Roma. Instituições de caridade surgiram na Europa do século XVII e construíram abrigos para órfãos, pobres e doentes, uma prática que se propagou por organizações católicas e protestantes em vários pontos do continente, e que, no século XIX, começaram a ter características de hospitais, com alas destinadas aos cuidados de doentes com tuberculose e alguns com câncer. O cuidado a estes doentes era essencialmente leigo e voltado para o cuidado espiritual e tentativa de controle da dor⁵.

Foi num local como este, o St. Lukes' Home, em Londres, que a enfermeira e assistente social inglesa Cicely Saunders foi trabalhar em meados do século XX. Inconformada com o sofrimento humano, estudou medicina, formou-se aos 40 anos de idade e dedicou-se ao estudo do alívio da dor nos doentes terminais. Cicely Saunders publicou artigos fundamentais em que descreve as necessidades destes doentes, difundiu o conceito da dor total e se tornou uma grande defensora dos cuidados a serem dispensados ao final da vida^{5,6}.

Em 1967, Cicely fundou em Londres o St Christopher Hospice e deu início ao que se chama hoje de Movimento Hospice Moderno. A estrutura do St. Christopher permitiu não apenas a assistência aos doentes, mas esforços de ensino e pesquisa, recebendo bolsistas de vários países. Na década de 1970, o encontro de Cicely com Elisabeth Klüber-Ross, nos Estados Unidos, fez com que o conceito de hospice também crescesse naquele país. O primeiro Hospice americano foi fundado em Connecticut em 1975 e, em 1982, uma lei americana permitiu o estabelecimento do que passa a se chamar Hospice Care e promoveu ações especialmente de cuidado domiciliar por meio de um sistema de reembolso⁵.

Em 1982, o Comitê de Câncer da Organização Mundial da Saúde (OMS) criou um grupo de trabalho responsável por definir políticas para o

alívio da dor e cuidados do tipo hospice, recomendadas mundialmente para pacientes com câncer. Utilizado, a princípio no Canadá, o termo 'cuidados paliativos' foi adotado pela OMS devido à dificuldade de tradução adequada do termo hospice em alguns idiomas. A primeira definição de cuidados paliativos foi publicada pela organização em 1990, referindo-se ao cuidado ativo e total para pacientes cuja doença não é responsiva ao tratamento de cura, sendo o controle da dor, de outros sintomas e problemas psicossociais e espirituais primordial. O objetivo do cuidado paliativo, nesse caso, era proporcionar a melhor qualidade de vida possível para pacientes e familiares⁷.

Em 2002, a OMS atualizou a definição de cuidado paliativo, que passou a ser considerado uma abordagem multidisciplinar que visa melhorar a qualidade de vida de pacientes – e de seus familiares – que enfrentam uma doença ameaçadora de vida, por meio da prevenção e do alívio do sofrimento com a identificação precoce e acesso aos sintomas, assim como tratamento da dor e de outros problemas de ordem física, psicológica ou espiritual^{8,9}. Ainda em 2002, dois documentos importantes foram publicados pela OMS: *The Solid Facts of Palliative Care* e *Better Care of the Elderly*. Ambos recomendaram os Cuidados Paliativos como estratégia de ação em sistemas nacionais de saúde. Os Cuidados Paliativos saíram da esfera do câncer para outras áreas do conhecimento, como pediatria, geriatria, HIV/AIDS, doenças crônicas, entre outras⁸.

Muitos países programaram suas ações ou iniciaram suas atividades entre 1999 e 2001. No Brasil, observou-se o surgimento de vários serviços nesta mesma época⁹. Atribuiu-se este crescimento à publicação do estudo Support, em 1995, nos Estados Unidos. Este estudo multicêntrico, realizado em 5 grandes hospitais norte-americanos, entre 1989 e 1994, envolveu cerca de 10 mil pacientes com doenças intratáveis e prognóstico de vida estimado em 6 meses. Os resultados revelaram questões fundamentais no final da vida: a comunicação entre pacientes e familiares com a equipe de saúde sobre o final da vida é pobre; o custo da atenção no final da vida é elevado e metade dos pacientes morre com dor moderada ou severa, sem nenhuma prescrição analgésica. Somados, esses fatores permitiram consolidar a disseminação da importância da adoção dos cuidados paliativos em todo o mundo¹⁰.

1.2 CUIDADOS PALIATIVOS E DOENÇAS CARDIOVASCULARES

A palição dos sintomas é um dos elementos importantes nos cuidados paliativos e muitos deles se sobrepõem em pacientes com câncer e doenças cardiovasculares (DCV)¹¹. Porém, um aspecto importante da palição dos sintomas nas DCV é que os tratamentos baseados em diretrizes, como vasodilatadores ou inotrópicos, podem ser utilizados com eficácia. A dispneia, por exemplo, é um sintoma frequentemente observado. Nesse caso, a otimização baseada em diretrizes de terapias convencionais, como

os inibidores da enzima de conversão da angiotensina (ECA), permite melhorar esse quadro, evitando a prescrição de opioides antes disso¹².

Essas diferenças de tratamento podem gerar uma estratégia mais agressiva na fase final das DCV em comparação com pacientes com câncer, cuja estratégia de cuidados paliativos não seria aplicável nas DCV¹³. Em ambos os casos, os sintomas físicos refratários devem ser tratados por um especialista em cuidados paliativos, mas isso deve ser feito juntamente com tratamentos fundamentais da doença¹⁴. Especificamente na DCV, é preciso considerar que a doença pode estar associada a uma hemodinâmica instável, incluindo paragem cardiopulmonar, que pode ser restaurada por meio de terapia de suporte vital, incluindo reanimação cardiopulmonar e dispositivos mecânicos de suporte circulatório. A terapia de manutenção da vida pode prolongar a vida do paciente, o que, às vezes não é desejável para o paciente e seus familiares. Além da reanimação cardiopulmonar, a discussão sobre a retirada e retenção dos dispositivos circulatórios mecânicos na fase final é importante, mas ainda desafiadora¹⁵.

A oxigenação por membrana extracorpórea venoarterial (ECMO-VA), por exemplo, fornece oxigenação e perfusão temporárias para pacientes com insuficiência cardiopulmonar. Em comparação com o uso potencial de ventilação mecânica a longo prazo, a ECMO-VA não tem opção de longo prazo, devido à própria tecnologia. Para o paciente que não se recupera e não é elegível para transplante ou terapia de destino com dispositivos de assistência ventricular, há apenas descontinuação terminal¹⁵. Embora a continuação da terapia de suporte de vida por um período prolongado possa ser o objetivo do cuidado da família do paciente, os médicos responsáveis pelo tratamento geralmente precisam de consentimento substituto para retirar a terapia de suporte, incluindo a ECMO-VA. Isso pode representar um dilema e conflitos de fim de vida entre profissionais de saúde e familiares¹⁶.

2. INDICADORES DE QUALIDADE

Considerando as dificuldades dos cuidados paliativos para DCV, seus componentes detalhados podem exigir esclarecimentos para que os médicos possam implementá-los de forma eficaz na terapia intensiva. Embora algumas diretrizes descrevam esses componentes, seu reforço contínuo ou a criação de listas de verificação seriam melhores aceitos¹⁷. Os indicadores de qualidade são uma das principais opções para reforçar os requisitos de cada área médica. A própria qualidade dos cuidados é definida como o grau em que os serviços de saúde para indivíduos e populações aumentam a probabilidade de resultados desejados e são consistentes com o conhecimento profissional atual¹⁸.

Uma das definições de indicador de qualidade corresponde a medidas quantitativas que fornecem informações sobre a eficácia, segurança e/ou centralização dos cuidados nas pessoas. Nas diferentes definições de indicadores de qualidade, no entanto, é possível encontrar 3 componentes

essenciais: objetivo de qualidade; conceito de medição; e conceito de avaliação. Esses indicadores também, muitas vezes, classificados em categorias¹⁹. Entre eles, a classificação mais amplamente utilizada é a estrutura Estrutura-Processo-Resultado de Donabedian inclui 3 níveis de classe: estrutura, processo e resultado do cuidado. Resumidamente, a estrutura aplica ao ambiente os instrumentos de cuidados paliativos, como a presença de uma equipe e seu acesso 24 horas, 7 dias por semana, enquanto processo é o tratamento médico e os cuidados prestados. O resultado é geralmente considerado como resultado real, como a mortalidade de cada população-alvo, mas no contexto dos cuidados paliativos, o inquérito às famílias enlutadas só está disponível como um indicador de qualidade²⁰.

Posteriormente, o National Consensus Project and National Quality Forum forneceram 8 domínios principais para a prestação de cuidados paliativos²¹:

1. Estrutura e processo de cuidados;
2. Aspectos físicos do cuidado;
3. Aspectos psicológicos e psiquiátricos do cuidado;
4. Aspectos culturais do cuidado;
5. Aspectos espirituais, religiosos e existenciais do cuidado;
6. Aspectos éticos e legais do cuidado;
7. Cuidado do paciente em fim de vida;
8. Aspectos sociais do cuidado.

Em relação ao câncer, vários indicadores já foram discutidos e atualizados de acordo com esses domínios²¹⁻²³, sendo a medição da melhoria da qualidade, a qualidade dos cuidados no final da vida, o uso de cuidados paliativos e o local da morte os temas agora abordados²⁴. Quanto à qualidade, muitos tratamentos agressivos, especialmente no período final da vida, foram muito discutidos e monitorizados. Um exemplo foi a proporção de quimioterapia nos últimos 14 dias de vida e a internação na UTI no último mês de vida, que segundo consenso, foi estabelecida dentro de um limite de 10% e 4%, respectivamente²⁵.

A utilização de cuidados paliativos e o local da morte também têm sido discutidos, especialmente com base no fato de os cuidados médicos serem consistentes com as necessidades do paciente. Não só os próprios indicadores, mas também a estratégia e os quadros para criar indicadores de qualidade seriam úteis para muitos prestadores de cuidados de saúde não oncológicos, especialmente em UTI, para compreenderem os conceitos e métodos atuais de cuidados paliativos^{26,27}.

2.1 INDICADORES DE QUALIDADE, CUIDADOS PALIATIVOS E TERAPIA INTENSIVA

Existe um número limitado de estudos sobre indicadores de qualidade para cuidados paliativos em unidades de terapia intensiva, não

restrito às doenças cardiovasculares. Clarke et al²⁸ relacionaram 53 indicadores de qualidade e 7 domínios:

1. Tomada de decisão centrada no paciente e na família;
2. Comunicação;
3. Continuidade dos cuidados;
4. Apoio emocional e prático;
5. Gestão de sintomas e cuidados de conforto;
6. Apoio espiritual; e
7. Apoio emocional e organizacional para médicos de unidades de terapia intensiva.

Em revisão sistemática, Metaxa et al²⁹ concluíram que esses 7 domínios não eram práticos, pois muitos deles se sobrepunham, sendo metade das intervenções categorizada na tomada de decisões centrada no paciente e na família e um terço na comunicação dentro da equipe e com os pacientes e famílias. Por isso, os autores defenderam uma classificação mais pragmática da intervenção paliativa na UTI, seguindo a estrutura da taxonomia de intervenção, que resume as intervenções paliativas da seguinte forma:

1. Intervenções de comunicação;
2. Consultas éticas;
3. Intervenções educacionais;
4. Envolvimento da equipe de cuidados paliativos; e
5. Planejamento antecipado de cuidados.

Metade dessas 5 novas categorias são voltadas à intervenção da equipe de cuidados paliativos. Nem as 5 novas categorias de intervenção Metaxa et al²⁹, nem os 7 domínios de Clarke et al²⁸ podem ser considerados ideais, mas sim úteis para compreender os aspectos importantes dos cuidados paliativos na terapia intensiva cardiovascular.

Estudos sobre indicadores de qualidade de cuidados paliativos para terapia intensiva cardiovascular são escassos. Hamatani et al³⁰, por exemplo, listaram 35 indicadores de qualidade para cuidados paliativos em pacientes com problemas cardíacos, enquanto Mizuno et al³¹ descreveram 21 indicadores de qualidade para DCV agudas. Indicadores de insuficiência cardíaca (IC), por sua vez, incluem tratamento e cuidados adequados, sendo similares às medidas de desempenho para o próprio tratamento da IC. Esses indicadores indicam que, mesmo que os cuidados paliativos para pacientes com problemas cardíacos sejam considerados, não é possível ignorar o tratamento de base da doença³².

Hamatani et al³⁰ mediram os 35 indicadores listados em pacientes com problemas cardíacos de 3 hospitais universitários, constatando que 3 deles registraram um desempenho bastante baixo: intervenção por equipe multidisciplinar; terapia com opioides para pacientes com dispneia refratária; e triagem de sintomas psicológicos. O indicador de qualidade dos cuidados

paliativos para DCV agudas se concentra, principalmente, nos próprios cuidados paliativos.

Os 2 domínios principais, por sua vez, eram palição de sintomas e apoio ao processo de tomada de decisão, e as 7 subcategorias correspondentes à presença de equipe de cuidados paliativos; relação paciente-família; abordagem de equipe multidisciplinar; política de abordagem aos pacientes; triagem e manejo de sintomas; presença de conselho de revisão ética; coleta e fornecimento de informações para o tomador de decisão; e determinação da estratégia de tratamento e compartilhamento da decisão da equipe assistencial³⁰.

3. PALIAÇÃO DE SINTOMAS E PROCESSO DE TOMADA DE DECISÃO

A palição de sintomas e os processos de tomada de decisão de apoio são dois domínios principais dos indicadores de qualidade dos cuidados paliativos em cuidados intensivos cardiovasculares e refletem indicadores estruturais e de processo Estrutura-Processo-Resultado de Donabedian. O domínio de palição de sintomas inclui cinco subdomínios, que, somados aos indicadores clínicos, se baseiam no conceito de dor total, defendido por Cicely Saunders e consistia em dor física, psicológica, social e espiritual³³.

Cada indicador clínico envolve o conceito de dor total, indicando a necessidade de rastrear de forma eficaz e eficiente a dor total e melhorar esses espectros. Com base nos indicadores de qualidade, existem 3 passos importantes para abordar a dor total. Embora as intervenções de cuidados paliativos para melhorar os sintomas dos pacientes na fase crônica tenham sido avaliadas nos últimos anos, não há nenhum ensaio clínico randomizado específico para verificar o impacto dos cuidados paliativos na terapia intensiva cardiovascular. Além disso, mesmo na fase crônica, o impacto das intervenções de cuidados paliativos permanece inconsistente³³.

O Palliative Care in Heart Failure (PAL-HF) foi o primeiro ensaio clínico randomizado e controlado relatado em 2017, que avaliou a intervenção adicional de cuidados paliativos nos cuidados habituais em pacientes com problemas cardíacos. Nesse estudo, Rogers et al³⁴ relataram que a intervenção em cuidados paliativos melhorou a qualidade de vida específica da doença avaliada pelo Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire, incluindo sintomas de depressão e ansiedade e aumento do bem-estar espiritual.

Em revisão sistemática e meta-análise, Sahlollbey et al³⁵, por sua vez, avaliaram os cuidados paliativos a partir dos resultados dos pacientes, revelando que a intervenção de cuidados paliativos poderia melhorar a carga total de sintomas medida pela Edmonton Symptom Assessment Scale. Eles também relataram que existem apenas três estudos que avaliam a carga de sintomas e, para sintomas individuais, não houve impacto claro dos cuidados paliativos na ansiedade, dispnéia ou dor. Na revisão sistemática e meta-

análise de intervenções de cuidados paliativos em doenças crônicas não oncológicas, Quinn et al³⁶ concluíram que os cuidados paliativos foram significativamente associados à menor carga de sintomas traduzida para a Edmonton Symptom Assessment Scale.

Em relação à palição dos sintomas, é necessário atentar não apenas aos sintomas dos pacientes, mas também aos sintomas dos cuidadores. Shinada et al³⁷ relataram que cerca de 15% dos cuidadores enfrentaram episódios de depressão e luto complicado após a morte de um paciente devido a DCV aguda, o que também foi relacionado à palição dos sintomas dos indicadores de qualidade.

O processo de apoio na tomada de decisão é importante para os atuais cuidados paliativos em terapia intensiva cardiovascular, por ser mais complexa e limitada no tempo em comparação com outros ambientes de saúde. Existem dois aspectos relevantes de apoio ao processo de tomada de decisão³⁸. Primeiramente, o profissional de saúde responsável pela equipe de cuidados paliativos precisa determinar quem será o decisor substituto com quem pode discutir a estratégia de tratamento dos pacientes. Idealmente, a decisão deveria ser próprio paciente. Porém, em ambientes de terapia intensiva cardiovascular, isso, muitas vezes, se torna inviável, pois o paciente não consegue se comunicar devido à perda de consciência ou disfunção cognitiva³⁹.

Nessa situação, é preciso determinar e documentar quem deve ser abordado sobre os cuidados dos pacientes ou discutir cuidadosamente com os pacientes e tomadores de decisão substitutos por meio de planejamento antecipado de cuidados. Também é importante ressaltar que qualquer tomada de decisão deve ser dirigida ao próprio paciente. Em segundo lugar, é preciso reconhecer que muitas decisões em cuidados cardiovasculares intensivos não dependem da melhor evidência disponível, mas das preferências dos pacientes e de seus familiares, o que está associado a dilemas éticos. Além disso, não só os pacientes, mas também os prestadores de cuidados de saúde não conseguem prever o prognóstico dos pacientes, o que resulta na tomada de decisões sob incerteza⁴⁰.

Para superar esses obstáculos, vários tópicos éticos devem ser preparados no campo da terapia intensiva cardiovascular, incluindo a suspensão e retirada do tratamento, especialmente terapia de suporte à vida e sedação terminal/paliativa. Em revisão sistemática, Spoljar et al⁴¹ observaram que a maioria das recomendações se referia à suspensão e retirada da terapia de suporte à vida, sendo essas decisões consideradas moralmente equivalentes e permissíveis.

Embora tanto a suspensão quanto a retirada da terapia de suporte vital tenham aumentado recentemente, a suspensão do tratamento é considerada menos difícil, mesmo que o resultado final seja o mesmo. A dificuldade em retirar a terapia de suporte à vida é muitas vezes explicada por um viés do status quo. As decisões de manter o status quo tendem a ser menos lamentadas do que as decisões de mudança, o que poderia ser melhor

aplicado ao status, onde o paciente já foi intubado e precisa discutir a retirada. Nesse caso, o decisor substituto deve ser encorajado a partilhar a decisão com outros que possam reduzir sua responsabilidade e minimizar o risco de sentir culpado⁴².

A sedação profunda contínua, muitas vezes, conhecida como sedação terminal ou paliativa, é outro tema ético importante e delicado. Indicadores anteriores de qualidade em terapia intensiva cardiovascular não incluíam esse tema específico, porém trata-se de uma abordagem importante para muitos profissionais clínicos. A sedação profunda contínua pode ser confundida com a eutanásia, podendo gerar lacunas de compreensão entre profissionais de saúde e não profissionais de saúde. É necessário, portanto, reconhecer que a intenção e a documentação da intenção dos médicos e outros prestadores de cuidados de saúde são importantes após discussões cuidadosas⁴³.

Também é importante considerar que normalmente muitos pacientes e familiares não têm qualquer experiência sobre planejamento antecipado de cuidados, carecem de conhecimento médico prévio e estão sob situação de restrição de tempo na unidade de terapia intensiva. Para apoiar isso, vários auxílios à decisão e programas de apoio ao tomador de decisão substituto foram desenvolvidos⁴⁴⁻⁴⁶. Como a eficácia desses materiais e programas educacionais ainda é controversa, seriam necessários ensaios futuros para implementar a educação do paciente e da família para uma tomada de decisão ideal. Mais importante ainda, familiarizar-se com esses temas éticos e perceber a presença de dilemas éticos pode ser essencial para a implementação de cuidados paliativos em terapia intensiva cardiovascular⁴⁷.

4. CUIDADOS PALIATIVOS E PROGNÓSTICO CARDIOVASCULAR

No caso específico dos cuidados paliativos para pacientes idosos que sofrem de DCV avançadas, os médicos que praticam cuidados paliativos adaptaram frequentemente abordagens de cuidados a partir da experiência de pacientes com câncer. Conforme o tratamento do câncer foi avançando, o prognóstico se tornou mais difícil, mas foi mantido nas doenças cardiovasculares. Pacientes com IC, em particular, tendem a apresentar períodos de estabilidade interrompidos por episódios de sintomas graves, que podem progredir repentinamente para o estágio final. Antes do uso generalizado de desfibriladores, a morte súbita arritmica era uma ameaça constante. Mesmo após a implantação de dispositivos cardíacos ou transplante cardíaco que podem estabilizar os sintomas e prolongar a vida, os pacientes ainda estão sujeitos a ondulações nos sintomas⁴⁸.

Embora as estimativas clínicas tenham melhorado, a história natural das DCV deixa o prognóstico indefinido em muitas circunstâncias para pacientes específicos. Isso é estimulado pela complexa fisiopatologia da hipertensão, diabetes, uso de tabaco, doença arterial coronariana (DAC), doença valvular, arritmia e IC. A adoção cada vez maior de terapias de

dispositivos, desde cardioversores-desfibriladores implantáveis até dispositivos mecânicos de suporte circulatório e intervenções valvares percutâneas, complicou ainda mais o prognóstico. Devido à crescente incerteza prognóstica, se tornou cada vez mais difícil optar pelos medicamentos complexos, regimes nutricionais, intervenções operatórias e baseadas em dispositivos e programas de reabilitação que responderam à evolução dos cuidados médicos e das doenças⁴⁸.

Os especialistas cardiovasculares fornecem conhecimentos especializados sobre intervenções – suas indicações, riscos, benefícios e limitações para ajudar os pacientes a determinar se essas intervenções são adequadas. Os médicos de cuidados paliativos fornecem experiência em extrair e explorar as esperanças, medos, sonhos e ansiedades dos pacientes, com a finalidade de compreender seus valores, suas preferências e seus objetivos. Eles também fornecem experiência importantes em sintomas paliativos – especialmente sintomas não cardíacos –, independentemente de os pacientes optarem ou não por determinadas terapias. Todos estes elementos são essenciais para ajudar os pacientes a tomar decisões verdadeiramente informadas relativamente a intervenções de alto risco⁴⁹.

Pacientes com DCV graves e limitantes também enfrentam decisões difíceis, sintomas graves e estresse dos cuidadores e podem se beneficiar de cuidados paliativos. Por exemplo, alguns pacientes que não são candidatos a dispositivos de assistência ventricular esquerda podem ser candidatos a dobutamina domiciliar paliativa. Essa decisão pode ser complicada, uma vez que a dobutamina é arritmogênica e pode melhorar os sintomas e permitir que os pacientes deixem o hospital, mas à custa de uma morte precoce^{50,51}.

O desenvolvimento de alternativas cirúrgicas de baixo risco e baseadas em cateteres está revolucionando o tratamento de doenças valvulares graves, especialmente em pacientes idosos. Um estudo recente demonstrou que apenas uma minoria de pacientes mais velhos – com idade média de 84 anos – procura intervenções valvulares aórticas transcaterter para prolongar a vida, enquanto a palição dos sintomas e a melhoria da qualidade de vida podem desempenhar um papel mais importante. Esta descoberta destaca a natureza paliativa destes dispositivos para muitos pacientes idosos e a necessidade de uma perspectiva holística no seu cuidado^{50,51}.

Além disso, um número crescente de pacientes idosos com condições não cardiovasculares graves está sendo submetido a implante de dispositivos cardíacos. Green et al⁵², por exemplo, demonstraram que pacientes com mais de 65 anos com uma ou mais doenças não cardíacas graves apresentam alta taxa de mortalidade 1 ano após a implantação do CDI, enquanto Landes et al⁵³ relataram recentemente os resultados de pacientes oncológicos submetidos ao implante transcaterter de válvula aórtica. A revisão dos receptores de LVAD, comparando 2008 a 2017, revelou um aumento nas porcentagens de pacientes com câncer (3% aumentando para 5%), diabetes grave (3 a 9,5%) e doença vascular periférica (3 a

5%). Mesmo após a implantação bem-sucedida do dispositivo, esses pacientes enfrentam condições mórbidas ou limitantes a curto prazo, assim como questões complicadas sobre as interações entre os seus dispositivos e outras doenças⁵³.

5. CUIDADOS PALIATIVOS NO FINAL DA VIDA PARA PACIENTES COM DOENÇAS CARDIOVASCULARES

Os cuidados paliativos são cada vez mais reconhecidos como importantes em todo o espectro da doença para pacientes com DCV graves e que limitam a vida. Mas, assume uma importância particular perto do fim da vida. A European Society of Cardiology (ESC) recomenda cuidados paliativos no final da vida para pacientes com declínio funcional progressivo, dependência na maioria das atividades da vida diária, sintomas graves de IC e má qualidade de vida, apesar de terapias otimizadas, internações hospitalares frequentes ou outros episódios de IC descompensada, não candidatura para transplante cardíaco ou suporte circulatório mecânico durável, caquexia cardíaca e determinação clínica de estar no final da vida⁵⁴.

Determinar quando suspender ou suspender intervenções cardiovasculares no final da vida, especialmente em relação à terapia com dispositivos, pode ser uma tarefa complicada, assim como as decisões sobre cuidados paliativos. Quase sempre existe algo mais que pode ser feito para evitar a morte, seja o choque de um CDI, uma intervenção transcaterter ou suporte hemodinâmico de um dos muitos dispositivos mecânicos de suporte circulatório. Com exceção dos casos de falência terminal de múltiplos órgãos, essas intervenções têm quase sempre algum tipo de efeito fisiológico, mas podem não conseguir atingir os objetivos dos cuidados, particularmente em termos de prolongamento significativo da vida e alívio do sofrimento. Esses aspectos provavelmente contribuem para o fato de que os cuidados paliativos são subutilizados em pacientes com IC e podem desempenhar um papel na descoberta de que os pacientes com IC passam pouco tempo nos cuidados paliativos antes da morte^{55,56}.

Os cuidados paliativos desempenham um papel central na determinação de quando os objetivos, os valores e as preferências do paciente são inconsistentes com o dispositivo e outras terapias ou são consistentes com o cuidado propriamente dito. Os cuidados paliativos podem, juntamente com a consulta ética, resolver conflitos centrados na retenção e retirada (ou desativação) de dispositivos. Além disso, os especialistas em cuidados paliativos podem fornecer tratamento especializado dos sintomas de fim de vida que surgem no contexto da desativação do dispositivo e/ou facilitar o encaminhamento para cuidados paliativos e fornecer o apoio necessário à família e aos cuidadores^{55,56}.

Vários aspectos atuais relacionados à morte por DCV complicam a tomada de decisões sobre o fim da vida. Existe uma variabilidade substancial no momento da morte após a desativação de muitos dispositivos cardíacos

de suporte vital. A menos que os pacientes com CDI apresentem fibrilação ventricular refratária ou taquicardia ventricular com risco de vida, o momento da morte pode ser altamente variável, assim como no contexto do marca-passo e da desativação da terapia de ressincronização cardíaca^{55,56}.

Um pequeno estudo de pacientes terminais submetidos à desativação de CDI não demonstrou uma diferença significativa no tempo até a morte entre pacientes dependentes de marcapasso e aqueles que não eram dependentes do dispositivo⁵⁷. Outro estudo descobriu que uma porcentagem maior de pacientes que recebeu terapias para bradicardia desativadas morreu 1 dia e 1 semana em comparação com pacientes com terapias para taquicardia, mas essas diferenças não eram mais significativas 1 mês após a desativação⁵⁸.

Por outro lado, o estudo de Dunlay et al⁵⁹ sugerem que a desativação do dispositivo precede a morte para a maioria dos pacientes com LVADs. Teuteberg & Maurel⁶⁰, por sua vez, demonstraram que a maioria dos pacientes submetidos à desativação do LVAD morreu após 1 hora, enquanto Swetz et al⁶¹ listaram algumas decisões importantes sobre a desativação do LVAD que podem ser antecipadas no planejamento da preparação—suscitando as perspectivas dos pacientes sobre a desativação do LVAD em determinados cenários, incluindo falha do dispositivo; complicações catastróficas da terapia do dispositivo, como acidente vascular cerebral grave; qualidade inadequada de vida; e desenvolvimento de uma comorbidade debilitante.

As decisões sobre a desativação podem ser tão complicadas quanto a própria desativação. Vários estudos apresentaram perspectivas heterogêneas sobre a desativação de dispositivos entre os médicos. Kramer et al⁶² verificaram que os médicos geralmente se sentem confortáveis com a retirada de intervenções de suporte à vida, como diálise e ventiladores, mas ficam muito menos confortáveis com a desativação de CDIs e marca-passos.

Segundo Daeschler et al⁶³, em seu estudo, a maioria dos médicos de eletrofisiologia não viam uma distinção ética entre desativar a função de choque de um CDI e renunciar à desfibrilação externa, mas viam tal distinção em relação à desativação de marca-passos em um paciente dependente do dispositivo. Estudos anteriores observaram que uma porcentagem significativa de pacientes pode considerar a desativação semelhante ao suicídio assistido por médico ou à eutanásia e/ou questionar a legalidade da desativação⁶⁴.

Existem também perspectivas variadas sobre a desativação de dispositivos mecânicos de suporte circulatório. Um estudo realizado por McIlvennan et al⁶⁵ destacou diferenças em como a desativação do LVAD é vista entre os médicos cardiovasculares, que tendiam a ver a desativação como causa de morte, em oposição aos médicos de cuidados paliativos, que consideravam o processo da doença subjacente como a causa da morte após desativação. Os médicos cardiovasculares indicaram que a desativação era apropriada apenas após o desenvolvimento de complicações, mau

funcionamento ou agravamento de outras doenças, enquanto os médicos de cuidados paliativos acreditavam que a desativação era permissível sempre que os encargos dos dispositivos superassem os benefícios⁶⁵.

6. RESULTADOS DOS CUIDADOS PALIATIVOS EM CARDIOLOGIA

Conforme a ciência cardiovascular baseada em evidências avança, também progride a avaliação baseada em evidências da medicina paliativa no cuidado de pacientes com DCV em ambiente hospitalar, ambulatorial e domiciliar. A maioria dos ensaios clínicos randomizados e estudos observacionais que examinou o impacto dos cuidados paliativos nos resultados dos pacientes se concentrou em pacientes com mais de 67 anos de idade, que poderiam ser candidatos a terapias avançadas para IC⁶⁶.

Com base em estimativas preditivas, esperava-se que esses pacientes tivessem mortalidade aumentada de 6 meses a 1 ano e apresentassem sintomas de fadiga, dificuldade para dormir, falta de ar, fraqueza generalizada, náusea, disfunção sexual e inchaço corporal. Os pesquisadores examinaram os resultados primários e secundários, incluindo qualidade de vida, gerenciamento de sintomas, readmissão hospitalar em 30 dias, humor, bem-estar espiritual, mortalidade, compreensão do cuidador e custo⁶⁷⁻⁷¹.

Nesse sentido, Sidebottom et al⁶⁷ examinaram pacientes com IC aguda e randomizaram 116 pacientes para serem submetidos a consultas multidisciplinares de cuidados paliativos, o que resultou em uma melhora média de 3,06 pontos na qualidade de vida, medida pelo Minnesota Living with Heart Failure Questionnaire. Os pacientes no braço de tratamento também relataram uma melhora média na carga de sintomas de 4,31 pontos, conforme medido pela Edmonton Symptom Assessment Scale.

Rogers et al³⁴, por sua vez, avaliaram a intervenção de cuidados paliativos, liderada por um enfermeiro, em pacientes com IC que foram hospitalizados no ano anterior e apresentavam um risco de mortalidade estimado em 6 meses superior a 50%. Os 75 pacientes que foram randomizados para a intervenção de cuidados paliativos também tiveram um índice de 9,5 pontos que relataram melhora na qualidade de vida, conforme medido pelo Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire (KCCQ).

Após desenvolverem um programa paliativo de enfermagem domiciliar transicional, Wong et al⁶⁸ observaram uma melhora estatisticamente significativa na qualidade de vida e na carga de sintomas. Além disso, eles descobriram que os 41 pacientes com DCV avançada no braço de intervenção também tiveram maior satisfação com o atendimento em 4 semanas e uma taxa de readmissão hospitalar diminuída nas 12 semanas de estudo.

Geralmente, resultados mistos são obtidos sobre o efeito das intervenções de cuidados paliativos na mortalidade. Testar alguns dos componentes dos cuidados paliativos produziu resultados

positivos. Bekelman et al⁶⁹, nesse sentido, randomizaram 187 de 394 pacientes que sofriam de sintomas de IC com baixa qualidade de vida e status funcional limitado para um programa multidisciplinar e colaborativo de gerenciamento de doenças versus tratamento padrão. O braço de intervenção diminuiu a mortalidade em 1 ano. Semelhante a outros estudos que examinaram resultados psicológicos, os autores também encontraram uma diferença nos índices de depressão e ansiedade.

No estudo de Rogers et al³⁴ também foi verificado que os pacientes no braço de intervenção experimentaram melhora no bem-estar espiritual aos 6 meses, conforme medido pela ferramenta FACIT-Sp. Em um estudo com 359 pacientes randomizados, Allen et al⁷² encontraram correlações estatisticamente significativas entre os valores declarados pelo paciente e as escolhas de tratamento relatadas pelo cuidador, além de uma redução no conflito decisório relatado pelo cuidador.

7. APLICAÇÃO DE CUIDADOS PALIATIVOS A PACIENTES E FAMILIARES

Os cardiologistas que prestam cuidados paliativos primários geralmente já são especialistas no tratamento de sintomas cardiovasculares. Frequentemente, eles precisarão fazer parceria com médicos de outras especialidades para tratar sintomas não cardíacos. A prestação de cuidados paliativos primários também envolve a compreensão e a comunicação da natureza dos cuidados paliativos modernos e a orientação dos pacientes no planejamento antecipado dos cuidados e na determinação dos objetivos dos cuidados. É importante explicar aos pacientes e familiares que os cuidados paliativos podem coexistir com terapias que prolongam a vida, até ao ponto de transição para cuidados paliativos⁷³.

Nesse caso, os médicos devem introduzir a noção de cuidados paliativos e seus componentes no início do processo da doença, especialmente em relação à eventual desativação do dispositivo. Essa introdução pode facilitar a exploração dos valores e objetivos de cuidado dos pacientes. As discussões sobre os objetivos de cuidados podem ser relacionadas a uma simples revisão de documentos de planejamento de cuidados antecipados e do estado do código, mas também podem exigir uma extensa conversa sobre novas situações diagnósticas e terapêuticas. Essa discussão deve informar a tomada de decisão compartilhada sobre intervenções de manutenção da vida e incluir a possibilidade de “e se” relativa à suspensão ou retirada de dispositivos de manutenção da vida⁷³.

Os aspectos práticos dos cuidados paliativos também incluem a nomear um ou mais tomadores de decisão substitutos que possam falar pelo paciente caso ele perca a capacidade de decidir. Esses substitutos devem estar cientes das preferências do paciente em relação às intervenções que ele escolheria. Um testamento pode ajudar a orientar os tomadores de

decisão substitutos, existindo, para isso, muitas ferramentas capazes de facilitar essa comunicação. Mesmo com uma preparação adequada, a tomada de decisões sobre a suspensão de terapias, incluindo a desativação do dispositivo, pode ser complicada, envolvendo fortes emoções entre amigos e familiares. Os médicos devem estar preparados para lidar com sentimentos, esperanças e até conflitos, e procurar ajuda, sempre que necessário, de especialistas em medicina paliativa, consultores de ética e prestadores de cuidados espirituais⁷³.

REFERÊNCIAS

1. Pessini L, Bertachini L (Org.). Humanização e cuidados paliativos. São Paulo: EDUNISC - Ed. Loyola, 2004.
2. Bruera E, De Lima L, Wenk R et al. Palliative care: basic principles. In: Bruera E. Palliative care in developing world: principles and practice. Houston: International Association for Hospice and Palliative Care, 2004.
3. Davies E, Higginson I. The solid facts: palliative care. Geneva: WHO; 2004.
4. World Health Organization. Palliative care. Cancer control: knowledge into action: WHO guide for effective programmes. Modulo 5. 2007. Disponível em: www.who.int/cancer/media/FINAL-Palliative%20Care%20Module.pdf.
5. Cortes CC. Historia y desarrollo de los cuidados paliativos. In: Marcos GS. Cuidados paliativos e intervencion psicossocial em enfermos com cancer. Las Palmas: ICEPS, 1988.
6. Pessini L. Cuidados paliativos: alguns aspectos conceituais, biográficos e éticos. *Prática hospitalar*. 2005;(41):107–12.
7. Maciel MGS. Definições e princípios. *Cuidado paliativo*. CREMESP. 2008;1:18–21.
8. Davies E, Higginson I. The solid facts: palliative care. Geneva: WHO;2004.
9. Maciel MGS. A terminalidade da vida e os cuidados paliativos no Brasil: considerações e perspectivas. *Prática Hospitalar*. 2006;(47):46–49.
10. The SUPPORT principal investigators. A controlled trial to improve care for seriously ill hospitalized patients: The Study to Understand Prognoses and Preferences for Outcomes and Risk of Treatment. *JAMA*. 1995;274:1591–1598.

11. Moens K, Higginson IJ, Harding R. Are there differences in the prevalence of palliative care-related problems in people living with advanced cancer and eight non-cancer conditions? A systematic review. *J Pain Symptom Manag.* 2014;48:660–77.
12. Lemond L, Allen LA. Palliative care and hospice in advanced heart failure. *Prog Cardiovasc Dis.* 2011;54:168–78.
13. Mizuno A, Miyashita M, Ohde S, Takahashi O, Yamauchi S, Nakazawa H, et al. Differences in aggressive treatments during the actively dying phase in patients with cancer and heart disease: an exploratory study using the sampling dataset of the National Database of Health Insurance Claims. *Heart Vessels.* 2021;36:724–30.
14. Gibbs JS, McCoy AS, Gibbs LM, Rogers AE, Addington-Hall JM. Living with and dying from heart failure: the role of palliative care. *Heart.* 2002;88(Suppl 2):ii36-9.
15. Le Gall A, Follin A, Cholley B, Mantz J, Aissaoui N, Pirracchio R. Venous arterial- ECMO in the intensive care unit: from technical aspects to clinical practice. *Anaesth Crit Care Pain Med.* 2018;37:259–68.
16. Meltzer EC, Ivascu NS, Stark M, Orfanos AV, Acres CA, Christos PJ, et al. A survey of physicians' attitudes toward decision-making authority for initiating and withdrawing VA-ECMO: results and ethical implications for shared decision making. *J Clin Ethics.* 2016;27:281–9.
17. Braun LT, Grady KL, Kutner JS, Adler E, Berlinger N, Boss R, et al. Palliative care and cardiovascular disease and stroke: a policy statement from the American Heart Association/American Stroke Association. *Circulation.* 2016;134:e198–225.
18. Lohr KN. Medicare: a strategy for quality assurance. Washington: National Academies Press; 1990.
19. Mainz J. Defining and classifying clinical indicators for quality improvement. *Int J Qual Health Care.* 2003;15:523–30. 31.
20. Donabedian A. The quality of care. How can it be assessed? *JAMA.* 1988;260:1743–8.
21. De Roo ML, Leemans K, Claessen SJ, Cohen J, Pasmán HR, Deliens L, et al. Quality indicators for palliative care: update of a systematic review. *J Pain Symptom Manag.* 2013;46:556–72.

22. Seow H, Snyder CF, Mularski RA, Shugarman LR, Kutner JS, Lorenz KA, et al. A framework for assessing quality indicators for cancer care at the end of life. *J Pain Symptom Manag.* 2009;38:903–12.
23. Earle CC, Park ER, Lai B, Weeks JC, Ayanian JZ, Block S. Identifying potential indicators of the quality of end-of-life cancer care from administrative data. *J Clin Oncol.* 2003;21:1133–8.
24. Collins A, Sundararajan V, Burchell J, Millar J, McLachlan S-A, Krishnasamy M, et al. Transition points for the routine integration of palliative care in patients with advanced cancer. *J Pain Symptom Manag.* 2018;56:185–94.
25. Earle CC, Neville BA, Landrum MB, Souza JM, Weeks JC, Block SD, et al. Evaluating claims-based indicators of the intensity of end-of-life cancer care. *Int J Qual Health Care.* 2005;17:505–9.
26. Iliffe S, Davies N, Manthorpe J, Crome P, Ahmedzai SH, Vernooij-Dassen M, et al. Improving palliative care in selected settings in England using quality indicators: a realist evaluation. *BMC Palliat Care.* 2016;15:69.
27. van Baal K, Schrader S, Schneider N, Wiese B, Stahmeyer JT, Eberhard S, et al. Quality indicators for the evaluation of end-of-life care in Germany—a retrospective cross-sectional analysis of statutory health insurance data. *BMC Palliat Care.* 2020;19:187.
28. Clarke EB, Curtis JR, Luce JM, Levy M, Danis M, Nelson J, et al. Quality indicators for end-of-life care in the intensive care unit. *Crit Care Med.* 2003;31:2255–62.
29. Metaxa V, Anagnostou D, Vlachos S, Arulkumaran N, Besemmane S, van Dusseldorp I, et al. Palliative care interventions in intensive care unit patients. *Intensive Care Med.* 2021;47:1415–25.
30. Hamatani Y, Takada Y, Miyamoto Y, Kawano Y, Anchi Y, Shibata T, et al. Development and practical test of quality indicators for palliative care in patients with chronic heart failure. *Circ J.* 2020;84:584–91.
31. Mizuno A, Miyashita M, Kohno T, Tokuda Y, Fujimoto S, Nakamura M, et al. Quality indicators of palliative care for acute cardiovascular diseases. *J Cardiol.* 2020;76:177–83.
32. Heidenreich PA, Fonarow GC, Breathett K, Jurgens CY, Pisani BA, Pozehl BJ, et al. 2020 ACC/AHA clinical performance and quality measures for adults with heart failure: a report of the American College of Cardiology/ American

Heart Association task force on performance measures. *J Am Coll Cardiol.* 2020;76:2527–64.

33. Ong C-K, Forbes D. Embracing Cicely Saunders's concept of total pain. *BMJ (Clinical research ed).* 2005;331:576.

34. Rogers JG, Patel CB, Mentz RJ, Granger BB, Steinhauser KE, Fiuzat M, et al. palliative care in heart failure: the PAL-HF randomized, controlled clinical trial. *J Am Coll Cardiol.* 2017;70:331–41.

35. Sahlollbey N, Lee CKS, Shirin A, Joseph P. The impact of palliative care on clinical and patient-centred outcomes in patients with advanced heart failure: a systematic review of randomized controlled trials. *Eur J Heart Fail.* 2020;22:2340–6.

36. Quinn KL, Shurrab M, Gitau K, Kavalieratos D, Isenberg SR, Stall NM, et al. Association of receipt of palliative care interventions with health care use, quality of life, and symptom burden among adults with chronic noncancer illness: a systematic review and meta-analysis. *JAMA.* 2020;324:1439–50.

37. Shinada K, Kohno T, Fukuda K, Higashitani M, Kawamatsu N, Kitai T, et al. Depression and complicated grief in bereaved caregivers in cardiovascular diseases: prevalence and determinants. *BMJ Support Palliat Care.* 2021.

38. Su Y, Yuki M, Hirayama K. The experiences and perspectives of family surrogate decision-makers: a systematic review of qualitative studies. *Patient Educ Couns.* 2020;103:1070–81.

39. Moye J, Marson DC. Assessment of decision-making capacity in older adults: an emerging area of practice and research. *J Gerontol B.* 2007;62:P3-p11.

40. Rietjens JAC, Sudore RL, Connolly M, van Delden JJ, Drickamer MA, Droger M, et al. Definition and recommendations for advance care planning: an international consensus supported by the European Association for Palliative Care. *Lancet Oncol.* 2017;18:e543–51.

41. Spoljar D, Curkovic M, Gastmans C, Gordijn B, Vrkic D, Jozepovic A, et al. Ethical content of expert recommendations for end-of-life decision-making in intensive care units: a systematic review. *J Crit Care.* 2020;58:10–9.

42. Breslin J. The status quo bias and decisions to withdraw life-sustaining treatment. *CMAJ.* 2018;190:E265–7.

43. Hawryluck LA, Harvey WRC, Lemieux-Charles L, Singer PA. Consensus guidelines on analgesia and sedation in dying intensive care unit patients. *BMC Med Ethics*. 2002;3:3.
44. Allen LA, McIlvennan CK, Thompson JS, Dunlay SM, LaRue SJ, Lewis EF, et al. Effectiveness of an intervention supporting shared decision making for destination therapy left ventricular assist device: the DECIDELVAD randomized clinical trial. *JAMA Intern Med*. 2018;178:520–9.
45. Lichtenthal WG, Viola M, Rogers M, Roberts KE, Lief L, Cox CE, et al. Development and preliminary evaluation of EMPOWER for surrogate decision-makers of critically ill patients. *Palliat Support Care*. 2021.
46. Schneiderman LJ, Gilmer T, Teetzel HD, Dugan DO, Blustein J, Cranford R, et al. Effect of ethics consultations on nonbeneficial life-sustaining treatments in the intensive care setting: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2003;290:1166–72.
47. White DB, Angus DC, Shields A-M, Buddadhumaruk P, Pidro C, Paner C, et al. A randomized trial of a family-support intervention in intensive care units. *N Engl J Med*. 2018;378:2365–75.
48. Goodlin SJ, Hauptman PJ, Grady RA, et al. Consensus statement: palliative and supportive care in advanced heart failure. *J Card Fail*. 2004; 10(3):200-209.
49. Gelfman LP, Bakitas M, Warner Stevenson L, et al. The state of the science on integrating palliative care in heart failure. *J Palliat Med*. 2017;20(6):592-603.
50. Coylewright M, Palmer R, O'Neill ES, et al. Patient-defined goals for the treatment of severe aortic stenosis: a qualitative analysis. *Health Expect*. 2016;19(5):1036-1034.
51. Kodali SK, Velagapudi P, Hahn RT, Abbott D, Leon MB. Valvular heart disease in patients ≥ 80 years of age. *J Am Coll Cardiol*. 2018;71(18):2058-2072.
52. Green AR, Leff B, Wang Y, et al. Geriatric conditions in patients undergoing defibrillator implantation for prevention of sudden cardiac death: prevalence and impact on mortality. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2016;9(1):23-30.

53. Landes U, Iakobishvili Z, Vronsky D, et al. Transcatheter aortic valve replacement in oncology patients with severe aortic stenosis. *JACC Cardiovasc Interv.* 2019;12(1):78-86.
54. Poinkowski P, Voors AA, Anker SD, et al. 2016 ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Rev Esp Cardiol.* 2017;70(4):309-310.
55. Bain KT, Maxwell TL, Strassels SA, et al. Hospice use among patients with heart failure. *Am Heart J.* 2009;158(1):118-125.
56. Warraich HJ, H X, DeVore AD, et al. Trends in hospice discharge and relative outcomes among medicare patients in the get with the guidelines-heart failure registry. *JAMA Cardiol.* 2018;3(10):917-926.
57. Lewis KB, Stacey D, Matlock DD. Making decisions about implantable cardioverter-defibrillators from implantation to end of life: an integrative review of patients' perspectives. *Patient.* 2014;7(3):243-260.
58. Buchhalter LC, Ottenberg AL, Webster TL, Swetz KM, Hayes DL, Mueller PS. Features and outcomes of patient who underwent cardiac device deactivation. *JAMA Intern Med.* 2014;174(1):80-85.
59. Dunlay SM, Strand JJ, Wordingham SE, et al. Dying with a left ventricular assist device as destination therapy. *Circ Heart Fail.* 2016;9 (10):1-8.
60. Teuteberg W, Maurer M. Palliative care throughout the journey of life with a left ventricular assist device. *Circ Heart Fail.* 2016;9(10):1-3.
61. Swetz KM, Freeman MR, AbouEzzeddine OF, et al. Palliative medicine consultation for preparedness planning in patients receiving left ventricular assist devices as destination therapy. *Mayo Clin Proc.* 2011;86(6):493-500.
62. Kramer DB, Kesselheim AS, Brock DW, Kesselheim AS, Brock DW, Maisel WH. Ethical and legal views of physicians regarding deactivation of cardiac implantable electrical devices: a quantitative assessment. *Heart Rhythm.* 2010;7(11):1537-1542.
63. Daeschler M, Verdino RJ, Caplan AL, et al. Defibrillator deactivation against a patient's wishes: perspectives of electrophysiology practitioners. *Pacing Clin Electrophysiol.* 2015;38(8):917-924.
64. Goldstein NE, Mehta D, Siddiqui S, et al. "That's like an act of suicide" patients' attitudes toward deactivation of implantable defibrillators. *J Gen Intern Med.* 2008;23(suppl 1):7-12.

65. McIlvennan CK, Wordingham SE, Allen LA, et al. Deactivation of left ventricular assist devices: differing perspectives of cardiology and hospice/palliative medicine clinicians. *J Card Fail.* 2017;23(9): 708-712.
66. Kavalieratos D, Gelfman LP, Tycon LE, et al. Palliative care in heart failure: rationale, evidence, and future priorities. *J Am Coll Cardiol.* 2017;70(15):1919-1930.
67. Sidebottom AC, Jorgenson A, Richards H, Kirven J, Sillah A. Inpatient palliative care for patients with acute heart failure: outcomes from a randomized trial. *J Palliat Med.* 2015;18(2):134-142.
68. Wong FK, Ng A, Lee PH, et al. Effects of a transitional palliative care model on patients with end-stage heart failure: a randomized controlled trial. *Heart.* 2016;102(14):1100-1108.
71. Bekelman DB, Plomondon ME, Carey EP, et al. Primary results of the patient-centered disease management (PCDM) for heart failure study: a randomized clinical trial. *JAMA Intern Med.* 2015;175(5):725-732.
72. Allen LA, McIlvennan CK, Thompson JS, et al. Effectiveness of an intervention supporting shared decision making for destination therapy left ventricular assist device: the DECIDE-LVAD randomized clinical trial. *JAMA Intern Med.* 2018;178(4):520-529.
73. 2019 ACC Expert Consensus Decision Pathway on Risk Assessment, Management, and clinical trajectory of patients hospitalized with heart failure: a report of the American College of Cardiology Solution set Oversight Committee. *J Am Coll Cardiol.* 2019;74(15):1966-2011.

Sobre os Organizadores

Arthur Felipe Giambona Rente

Especialista em cardiologia pela Sociedade Brasileira de Cardiologia - SBC
Graduado em medicina faculdade Anhembí Morumbi
Cardiologia Beneficência Portuguesa de São Caetano do Sul
MBA Gestão Hospitalar
Diretor Clínico Complexo Hospitalar de Clínicas de São Caetano do Sul
Cardiologista Hospital do Coração HCor
Cardiologista Rede D'Or São Luiz
Cardiologista Beneficência Portuguesa
Coordenador internato de cardiologia Universidade Municipal de São Caetano do Sul
Curador cardiol mobile - Sociedade Brasileira de Cardiologia

Claudina Mendes Horevicht

Graduação em Medicina pela Faculdade de Medicina de Vassouras - Universidade Sul Fluminense
Residência Médica em Cardiologia pelo InCor Londrina
Especialista em Cardiologia pela Sociedade Brasileira de Cardiologia - SBC
Especialista em Ergometria pela Sociedade Brasileira de Cardiologia - SBC
Pós-graduação em Medicina Intensiva pelo Hospital Israelita Albert Einstein - HIAE
Cardiologista Clínica do Hospital Regional Terezinha Gaio Basso - São Miguel do Oeste - Santa Catarina
Médica Plantonista da UTI do Hospital Regional Terezinha Gaio Basso - São Miguel do Oeste - Santa Catarina

Gabriel Mendes Horevicht Laporte Mascarenhas

Graduando em Medicina pela Universidade Brasil - Fernandópolis, SP

Sobre os Autores

Adriana Koury Xavier Jurubeba

Graduação em Medicina pela Universidade de Pernambuco -Faculdade de Ciências Médicas
Residência em Clínica Médica pela Secretária de Saúde de Pernambuco-Hospital da Restauração
Residência em Cardiologia pela Universidade de Pernambuco-Hospital Osvaldo Cruz
Médica Cardiologista do Pronto Socorro Cardiológico de Pernambuco (Procape)
Preceptora da Residência Médica de Cardiologia do Procape
Médica Cardiologista da Prefeitura de Jaboatão dos Guararapes-PE

Ale Saleh Khanjar

Médico formado pela faculdade de medicina de Presidente Prudente - UNOESTE de São Paulo.
Estágio de Cardiologia Clínica e Cirúrgico no Hospital Real Benemerita Associação Portuguesa Beneficente de São Paulo.
Estágio de Ergometria e Reabilitação Cardiovascular no Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia de São Paulo.

Estágio de Ecocardiografia no Diagnósticos da América SA (DASA) de São Paulo.
Estágio de Ecografia Vascular no Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia de São Paulo.

Médico do corpo clínico de cardiologia da Casa de Saúde Stella Maris -SP

Médico setor de Ecocardiografia do AME Caraguatatuba - São Paulo.

Médico do corpo clínica da terapia intensiva da Casa de Saúde Stella Maris - São Paulo.

Alectsandro Carlos Fernandes de Oliveira

Graduado pela Universidade Federal do Estado do Rio Grande do Norte UFRN

Pós-graduação em cardiologia pelo FUNCORDIS-PE

Ecocardiografia pelo MORCEF - RJ

Plantonista da UTI coronariana de cirurgia cardíaca do Hospital Wilson Rosado Mossoró-RN

Título de especialista em cardiologia pela SBC.

Amanda Castro Barroso Pinheiro

Graduação em medicina pela Universidade Federal do Maranhão

Residência médica em clínica médica pelo Hospital Estadual de Alta Complexidade

Dr Carlos Macieira (SES-MA), São Luís -MA

Residência médica em cardiologia pelo UDI Hospital / Rede D'or São Luiz, São Luís - MA

Pós-graduação em Preceptoría no SUS, Hospital Sírio Libanês

Preceptora do Programa de Residência Médica em clínica médica SES-MA

Preceptora do internato médico da Universidade CEUMA

Cardiologista do ambulatório do Hospital Estadual de Alta Complexidade Dr Carlos Macieira

Amanda Duarte de Andrade

Graduação em Medicina pela Faculdade de Medicina Nova Esperança (FAMENE)

Residência de Clínica Médica pela Faculdade de Medicina Nova Esperança (FAMENE)

Residência de Cardiologia pelo Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia (IDPC)

Mestranda do programa de Mestrado Profissional associado à Residência em Medicina Cardiovascular IDPC-USP

Amanda Silva Fraga

Médica formado escola bahiana de medicina e saúde pública- Bahia

Residência de clínica médica no hospital geral Ernesto Simões filho

Residência de cardiologia na Santa Casa de misericórdia da Bahia- Hospital Santa Izabel

Estágio/residência de hemodinâmica e cardiologia intervencionista na Santa Casa de misericórdia da Bahia- Hospital Santa Izabel

Médica do corpo clínico da terapia intensiva do Hospital Português da Bahia

Médica do corpo clínico da terapia intensiva do hospital da Bahia - Dasa

Ananda Sousa Silva

Graduação em Medicina pelo Centro Universitário Uninovafapi - Teresina, Piauí
Residência Médica em Clínica Médica pelo Hospital Ana Nery - Salvador, Bahia
Residência Médica em Cardiologia pelo Hospital Ana Nery - Salvador, Bahia
Pós-graduação Lato Sensu em Terapia Intensiva pela Sanar pós
Cardiologista Clínica e Médica Plantonista da UTI do Hospital Ana Nery - Salvador, Bahia

Andrezza Quirino Ramalho de Moura

Graduação em medicina pela Universidade Federal da Paraíba - UFPB
Pós-graduação Lato Sensu em Cardiologia pela Universidade Cândido Mendes - UCAM
Médica efetiva da Prefeitura municipal de João Pessoa lotada na UPA Especialidades Dr. Luiz Lindbergh Farias
Preceptora do internato da Faculdade de Ciências médicas da PB
Médica com atuação em ergometria na clínica Memorial diagnóstico e no Centrocor – PB

Antonione Lamartini Silva.

Graduação em medicina pela PUC-PR Curitiba
Clínica Médica pela Universidade Federal de São Carlos
Cardiologia pela Universidade de São Paulo de Ribeirão Preto
Fellowship de Hemodinâmica e Cardiologia Intervencionista HCI- Santa Casa de Ribeirão Preto- SP.

Arthur Felipe Giambona Rente

Especialista em cardiologia pela Sociedade Brasileira de Cardiologia - SBC
Graduado em medicina faculdade Anhembí Morumbi
Cardiologia Beneficência Portuguesa de São Caetano do Sul
MBA Gestão Hospitalar
Diretor Clínico Complexo Hospitalar de Clínicas de São Caetano do Sul
Cardiologista Hospital do Coração HCor
Cardiologista Rede D'Or São Luiz
Cardiologista Beneficência Portuguesa
Coordenador internato de cardiologia Universidade Municipal de São Caetano do Sul
Curador cardiologia mobile - Sociedade Brasileira de Cardiologia

Authyiolla Lopes Montenegro Andreatta Lemos

Graduada em Medicina pela EMESCAM- Escola Superior de Ciências da Santa Casa de Misericórdia de Vitória – ES.
Especialização;
Pós-Graduação em Cardiologia Clínica pela Faculdade Integrada Espírita do Paraná-PR.
Ambulatório de Cardiologia;
Centro de Especialidades Ambulatorial-Parauapebas-PA.

Bertha de Queiroz Camillo

Graduação em Medicina - Fundação educacional serra dos órgãos – Teresópolis
Especialização em cardiologia - Instituto de Pós-graduação médica do Rio de Janeiro

Instituto Estadual de Cardiologia do Rio de Janeiro – IECAC
Habilitação em Ecocardiografia pela Pro Echo

Breno Rodrigues Lobo

Graduação em Medicina pelo Centro Universitário do Pará - Belém
Residência Médica em Ecocardiografia no Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Pernambuco - Recife
Residência Médica em Cardiologia no Hospital Universitário de Brasília - Brasília
Residência Médica em Clínica Médica no Hospital Regional do Gama - Brasília
Plantonista no Hospital DFSTAR - Brasília
Ecocardiografista no Hospital Santa Lucia - Brasília.

Bruna Laryssa Xavier Ricardo

Graduação em Medicina pela Universidade de Itauna (UIT)- Itauna-MG
Residência Médica em Clínica Médica pelo Hospital Lifecenter- Belo Horizonte-MG.
Residência médica em Cardiologia pelo Hospital Ana nery- Salvador, Bahia.
Cardiologista clínica e Médica plantonista da UTI do hospital Ana nery- Salvador, Bahia
Médica plantonista do PA cardiológico do Hospital São Rafael - Salvador, Bahia

Carla Cecília Leite

Médico formado pela UNIRG
Especialização Clínica médica Hospital Municipal Antônio Giglio – SP
Especialização em cardiologia no HC-INCOR - SP

Carlos Alberto Rocha Wollmann

Título de Especialista pela Sociedade Brasileira de Cardiologia
European Society of Cardiology Professional Member
Professor Colaborador da Disciplina de Cardiologia da Faculdade de Medicina da USP-Bauru
Coordenação das Equipes de Cardiologia e Clínica Médica - Hospital Vivalle / Rede D'Or São Luiz
Diretor Clínico do Centro Médico Vivalle / Rede D'Or São Luiz
Idealizador do Projeto Longevidade Saudável

Carlos Eduardo Alves de Souza Brito

Graduação em Medicina pela Faculdade de Medicina da Universidade de Brasília (UnB)
Residência Médica em Clínica Médica pelo Hospital Regional da Asa Norte
Residência Médica em Cardiologia pelo Hospital Universitário de Brasília (HUB - UnB)
Cardiologista Clínico do Hospital Santa Lúcia Norte, médico rotineiro da enfermaria de Cardiologia Clínica desse Hospital.
Cardiologista Intensivista do Hospital Regional da Asa Norte, médico rotineiro da Unidade de Terapia Intensiva desse Hospital.
Médico responsável pela elaboração dos protocolos atualizados dessa UTI.

Carmen Lúcia Ferrer carneiro

Graduação em medicina pela universidade federal do estado do Rio de Janeiro- UNIRIO

Especialização em cardiologia pelo instituto israelita Albert Einstein / SP

Claudia Kazuya Yamada Suzaki

Graduação em Medicina pelo Centro de Ciências Médicas e Biológicas da Pontifícia Universidade Católica de São Paulo

Especialização em Cardiologia Clínica na Real e Benemerita Sociedade Portuguesa de Beneficência de São Paulo

Especialização em Ergometria e Reabilitação Cardíaca no Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia

Pós-graduação senso-lato em Cardiologia Clínica na Real e Benemerita Sociedade Portuguesa de Beneficência de São Paulo

Médica do setor de ergometria do Hospital e Maternidade São Cristóvão e do Grupo DASA

Médica do Núcleo de Reabilitação Cardiopulmonar e vascular Prevent Senior.

Claudina Mendes Horevicht

Graduação em Medicina pela Faculdade de Medicina de Vassouras - Universidade Sul Fluminense

Residência Médica em Cardiologia pelo InCor Londrina

Especialista em Cardiologia pela Sociedade Brasileira de Cardiologia - SBC

Especialista em Ergometria pela Sociedade Brasileira de Cardiologia - SBC

Pós-graduação em Medicina Intensiva pelo Hospital Israelita Albert Einstein - HIAE

Cardiologista Clínica do Hospital Regional Terezinha Gaio Basso - São Miguel do Oeste - Santa Catarina

Médica Plantonista da UTI do Hospital Regional Terezinha Gaio Basso - São Miguel do Oeste - Santa Catarina

Clovis Ruben Monteiro Bona

Graduação em Medicina pela Universidade Federal do Pará - UFPA

Especialização em cardiologia pela FUNORTE MG

Daniela Perri Siqueira

Graduada em Medicina pela Pontifícia Universitária Católica do Paraná.

Residência em Medicina de Família e Comunidade pela UFPB.

Pós-graduação em cardiologia pela Estácio de Sá.

Especialização em Cardiologia pelo Pronto Socorro Cardiológico de Pernambuco.

Pós-graduação em Ecocardiografia pela Universidade Católica de Pernambuco.

Médica Legista Polítec-MT

Daniela Rodrigues Nogueira

Graduação em Medicina pela Universidade Federal do Pará – UFPA

Residência Médica em Clínica Médica no Hospital Santa Casa de Maringá – Paraná

Residência em Cardiologia pelo Hospital Norte Paranaense – HONPAR – Paraná

Especialista em Medicina do Trabalho pela AMB – Associação Médico Brasileira

Pós-graduação em Medicina Estética – Instituto Superior de Ciências em Saúde

Pós-graduação em Perícia Médica – Faculdade Ávila de Ciências Humanas e Exatas

Pós-graduação em Medicina do Trabalho – Centro Universitário Maurício de Nassau – Uninassau Recife

Pós-graduação em Gestão e Auditoria em Sistemas de Saúde – Instituto de Pós-graduação e Graduação - IPOG

Pós-graduação em Direito Médico – Instituto de Pós-graduação e Graduação – IPOG

Residente em Ecocardiografia Pelo Hospital Santa Rita de Maringá - Paraná

Daniele Roswell Chacon

Graduação em Medicina na Universidade José do Rosário Vellano - Unifenas (MG)

Residência médica em Cardiologia pelo Instituto Zerbini - Hospital Beneficencia Portuguesa de São Paulo

Especialista em Cardiologia pela Sociedade Brasileira de Cardiologia (SBC).

Pós-graduação em Ecocardiografia pelo Hospital Bandeirantes- SP

Pós-graduação em Obesidade pelo Hospital Albert Einstein.

Pós-graduação em Medicina do Estilo de vida pela PUC-GO.

Danielle Caiado de Castro Dragalzew

Médica formada pelo Universidade Evangélica de Goiás - Uni Evangélica

Residência Médica em Clínica Médica pela Universidade de Brasília - UNB

Cardiologista com Residência Médica no Hospital de Base do Distrito Federal pela Fundação de Ensino e Pesquisa em Ciências da Saúde - FEPECS

Médica do corpo clínico da Unidade de Terapia Intensiva Coronariana (UCO) no Hospital do Coração do Brasil (HCBR) em Brasília, Distrito Federal

Médica do corpo clínico das Clínicas Cardiologia Brasília e da Interv - Cardiologia Intervencionista em Brasília, Distrito Federal.

Trabalhou como plantonista no setor de cardiologia na emergência dos Hospitais DAHER, Santa Marta Norte e HOME e na emergência no setor de clínica médica no Hospital Santa Helena, Rede D'or, em Brasília, Distrito Federal.

Danielle Magalhães de Queiroz

Graduação em Medicina pela Universidade Estácio de Sá - RJ

Pós-graduação em Cardiologia pela Universidade do Grande Rio - Prof. José de Souza Herdy - RJ

Cardiologista Clínica do Grupo Assim e HL Serviços Médicos - RJ

Deise Auxiliadora de Freitas Rocha

Graduada em Medicina na Faculdade do Estado do Amazonas (UEA)

Médica Especialista de Clínica Médica no Hospital Municipal Dr Carmino Carrichio

Médica Especialista Cardiologia na Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP)

Residente em Ecocardiografia pela Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP)

Diego Dias Rosa

Graduação em medicina pela Faculdade da Ciências Médicas de Juiz de Fora - SUPREMA

Estágio em cardiologia pela Beneficência Portuguesa de São Paulo – BP

Médico Plantonista da UTI - HDLEM-Porto Seguro – BA

Médico cardiologista da policlínica de Itabela – BA

Médico cardiologista da policlínica de Eunápolis – BA

Diogo Bezerra Leite Cavalcante

Graduação na faculdade pernambucana de Saúde

Especialização de cardiologia no Hospital das clínicas de Recife
Plantonista no mestre Vitalino Caruaru
Plantonista na UCO do Hospital Dom Helder
Plantonista na UCO no Hospital Esperança Olinda

Eduardo Galletti

Graduação em medicina pela universidade Camilo castelo branco – Unicastelo
Médico especialista em medicina de emergência pela abramede
Médico especialista em clínica médica pela sociedade brasileira de clínica médica
Diretor técnico upa 24h Santa Helena de Goiás
Médico horizontal clínica médica do hospital municipal
De Santa Helena de Goiás

Eduardo Moraes Freire

Graduação em Medicina pela Universidade Federal da Bahia.
Formação em Psicologia UFBA.
Residência Clínica Médica Hospital Universitário Professor Edgar Santos (UFBA).
Residência Cardiologia Hospital Universitário Professor Edgar Santos (UFBA).
Residência em Cirurgia Cardiovascular Hospital Universitário Professor Edgar Santos UFBA.
Coordenador e preceptor do Serviço de Circulação Extra Corpórea HUPES/UFBA.
Pós-graduação em Implantes de Dispositivos Eletrônicos Artificiais HUPES/UFBA.
Preceptor de cardiologia Universidade Federal do Sul da Bahia.
Coordenador da unidade de Emergência em cardiologia Hospital NEUROCOR (Porto Seguro).
Cardiologista Hospital AMES (Eunapolis).

Elane Cristina Magalhaes Alves

Graduada em Medicina pela USS-RJ
Especialização - Pós-graduação em Cardiologia pela Universidade das Minas Gerais
Plantonista Emergência Cardiológica Hospital São Carlos -Rede D'or,
Plantonista Cardiologia -Hospital São Mateus-Oto Meireles
Plantonista Cardiologia -Hospital HRU Unimed
Ambulatório Cardiologia -Caucaia -CE
Ambulatório Cardiologia Clínica Santa Clara -Fortaleza – CE

Eliza Maria Novaes

Graduação em Medicina pela Universidade Uniderp Anhanguera
Residência Médica em Cardiologia pelo Hospital Regional de Mato Grosso do Sul
Residência Médica em Clínica pelo Hospital Santa Casa de Campo Grande Mato Grosso do Sul
Médica plantonista do Hospital Unimed - Campo Grande MS
Tutora Médica da Universidade Uniderp Anhanguera.

Elizandra Tiso Vinhas Goulart

Graduação em Medicina pela Faculdade de Medicina de Itajubá.
Pós-graduação em Cardiologia Clínica pelo Hospital Beneficência Portuguesa de São Paulo.

Pós-graduação em Eletrofisiologia Clínica e Invasiva e Estimulação Cardíaca Artificial pelo Hospital Beneficência Portuguesa de São Paulo.

Membro habilitado em Estimulação Cardíaca Artificial pelo Departamento de Estimulação Cardíaca Artificial da Sociedade Brasileira de Cirurgia Cardiovascular

Emília Isabel da Silva

Graduação em Medicina pela PUC-MG

Residência Médica em Clínica médica e em Cardiologia pelo Hospital Márcio Cunha Médica Internista e Plantonista da UTI do Hospital Márcio Cunha

Eros Benvindo de Almeida

Graduação em Medicina pelo ITPAC/FAHESA;

Médico na área de Medicina Legal, concursado/estatutário da SEJUSP/AP;

Médico na área de Terapia Intensiva no Hospital Regional de Balsas, licitado SES/MA; Pós-Graduado em Cardiologia pelo Albert Einstein Instituto Israelita de Ensino e Pesquisa;

Felipe dos Santos Silva

Graduação em Medicina pela Pontifícia Universidade Católica de Campinas

Residência Médica em Clínica Médica pela Universidade de Santo Amaro

Residência Médica em Cardiologia pelo InCor - HCFMUSP

Especialista em Cardiologia pela Sociedade Brasileira de Cardiologia

Especialista em Medicina Aeroespacial pelo Instituto de Ensino e Saúde de São Paulo

Cardiologista clínico e membro da Retaguarda de Cardiologia do Hospital Sirio Libanês- São Paulo

Médico plantonista da UTI Coronariana do Hospital 9 de Julho - Dasa- São Paulo

Cardiologista da rede Sancta Maggiore - Prevent Sênior

Felipe Monteiro Ayres de Oliveira

Graduação em Medicina pela Universidade Estadual do Amazonas

Especialização em Clínica Médica pelo Hospital Nilton Lins

Especialização em Cardiologia de adultos pelo Fundação de Beneficência Hospital de Cirurgia

Plantonista do TRR do Hospital de Cirurgia

Residente de Ecocardiografia do Hospital Federal de Bonsucesso

Gabriel Chehab de Carvalho Melo

Graduação em Medicina pela Universidade do Grande Rio Prof. José de Souza Herdy (UNIGRANRIO)

Aperfeiçoamento em Cardiologia com equiparação à Pós-graduação Lato Sensu pelo Hospital Naval Marcílio Dias

Médico Assistente da Clínica de Cardiologia e do Serviço de Eletrofisiologia e Estimulação Cardíaca do Hospital Naval Marcílio Dias

Médico do Corpo Clínico do Hospital Barra D'or

Médico Militar e concursado público em Cardiologia na Marinha do Brasil

Gabriel Mendes Horevicht Laporte Mascarenhas

Graduando em Medicina pela Universidade Brasil - Fernandópolis, SP

Gabriel Mostaro Fonseca

Graduação em Medicina pela Universidade Federal de Juiz de Fora.

Residência Médica de Clínica Médica pelo Hospital Universitário São Francisco.

Especialização em Cardiologia pelo Instituto do Coração do Hospital das Clínicas da FMUSP.

Cardiologista do Hospital BP (Beneficência Portuguesa de São Paulo), cardiologista do pronto socorro do Hospital Nove de Julho (São Paulo, SP) e plantonista da unidade de terapia intensiva do Hospital Vila Nova Star (São Paulo, SP).

Gabriela de Azevedo Kasper Martins

Graduação em Medicina pela Faculdade Integrada Aparício Carvalho - FIMCA, Porto Velho - Rondônia

Residência médica em clínica médica pela Associação Médica Hospitalar São José - Jaraguá do Sul - Santa Catarina

Residência Médica em Cardiologia pelo Hospital Hans Dieter Schimdt HRHDS - Joinville - Santa Catarina

Cardiologista na Clínica TOP Cor - Joinville - Santa Catarina

Cardiologista na Clínica Ágape- Joinville - Santa Catarina

Cardiologista na Clínica Multi Clínica - Jaraguá do Sul - Santa Catarina

Médica Plantonista do pronto socorro do Hospital municipal São José- Joinville - Santa Catarina

Gerson Barbosa do Nascimento

Graduação em medicina pela universidade Federal do Rio Grande do Norte (UFRN)

Pós-graduação em cardiologia pela universidade Federal de Minas Gerais (UFMG)

Pós-graduação em terapia intensiva pela fundação Unimed

Mestrado em educação em saúde pela Universidade Federal do Rio Grande do Norte (UFRN)

Docente efetivo da Universidade Federal do Rio Grande do Norte (UFRN)

Médico da secretaria de saúde pública do estado do Rio Grande do Norte (SESAP-RN)

Membro titular da câmara técnica de cardiologia do conselho regional de medicina do Rio Grande do Norte (CREMERN)

Giselle Alves de Andrade

Graduação em medicina pela Universidade Federal de Minas Gerais

Residência médica em clínica médica pela Santa Casa de Misericórdia de Passos

Residência médica em cardiologia pela Universidade Federal de Uberlândia.

Cardiologista no Hospital de Clínicas da Universidade Federal de Uberlândia/EBSERH

Plantonista do Hospital Santa Genoveva/Mater Dei.

Gustavo Luiz de Camargo

Graduação em Medicina pela UDABOL - Universidad de Aquino Bolívia - Diploma Revalidado pela Universidade Federal de Santa Catarina.

Pós-graduação Especialização em CARDIOLOGIA no Hospital Israelita Albert Einstein - HIAE - São Paulo - SP (Área Acadêmica).

Pós-graduação Especialização em TERAPIA INTENSIVA ADULTO no Hospital Israelita Albert Einstein - HIAE - São Paulo - SP (Área Acadêmica).

Pós-graduação Especialização em ECOCARDIOGRAFIA na Faculdade em Tecnologia em Saúde - FATESA - Ribeirão Preto - SP (Área Acadêmica).

Pós-graduação Especialização em MEDICINA DE URGÊNCIA E EMERGÊNCIA no Hospital Israelita Albert Einstein - HIAE - São Paulo - SP (Área Acadêmica).

Fellow em ECOCARDIOGRAFIA AVANÇADA no Hospital de Clínicas da UNICAMP - Campinas - SP.

Médico Preceptor da residência médica de Clínica Médica do Hospital Augusto de Oliveira Camargo - HAOC - Indaiatuba - SP.

Médico preceptor de Cardiologia clínica da Graduação em Medicina da Universidade Max Planck - UNIMAX - Indaiatuba - SP.

Gustavo Mariani Santos

Graduação em medicina pela Faculdade de Medicina de Presidente Prudente- SP (UNOESTE).

Cardiologia na Real e Benemérita Beneficência Portuguesa de São Paulo- serviço Dr. Radi Macruz.

Atua no AME de Andradina-SP

Corpo clínico da Santa Casa de Andradina-SP

Gustavo Sérgio Lacerda Santiago Filho

Graduação em medicina pela Universidade de Pernambuco

Formação em cardiologia pelo Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Pernambuco

Formação em arritmia clínica e eletrofisiologia invasiva pelo Hospital do Coração de São Paulo

Formação em estimulação cardíaca artificial pelo Hospital do Coração de São Paulo

Especialista em cardiologia pela Sociedade Brasileira de Cardiologia

Médico componente do grupo de Cardiologia e arritmia no Real Hospital Português de Beneficência em Pernambuco

Herbert Gonçalves Krettli

Graduação em Medicina pela Universidade Gama Filho / Estácio de Sá

Especialista em Clínica Médica pela Sociedade Brasileira de C médica

Especialista em Cardiologia - SBC

Pós-graduado em terapia intensiva - PEMI AMIB

Chefe desde 2016 setor de Clínica Médica Hospital Estadual Getúlio Vargas - RJ

Cardiologista Hospital Municipal Ronaldo Gazolla - RJ

Presidente e membro fundador da comissão de cuidados Paliativos - Hospital Estadual Getúlio Vargas - RJ

Hilderlane dos Santos Borges

Graduação em Medicina pela USS- Universidade Severino Sombra- RJ

Residência em Clínica médica no UDI hospital - MA

Residência em cardiologia no UDI hospital-MA

Pós-graduação em ecocardiografia-ECOPE- PE

Médica cardiologista com atuação em UTI cardiológica no Hospital Universitário Presidente Dutra- HUUFMA- concursado EBSERH.

Hilton Luiz Moreira Dias Junior

Graduação pela Faculdade de Medicina de Itajubá Mg
Residência Médica em Clínica Médica pelo UNICOR, São José dos Campos
Residência em Cardiologia pelo Hospital do Coração HCOR, São Paulo

Indiorany Augusto Barbosa dos Santos Ferreira

Graduação em Medicina pela Universidade Federal de Minas Gerais - UFMG
Residência Médica em Clínica Médica pelo Instituto da Previdência dos Servidores do Estado de Minas Gerais - IPSEMG
Residência Médica em Cardiologia pelo Hospital SOCOR - Belo Horizonte - MG
Médico da equipe de clínica médica do Hospital João XXIII - MG
Médico da equipe de cardiologia do Hospital das Clínicas da UFMG

Ivan Zardo

Graduação em medicina pela Universidade Federal de Pelotas
Residência em medicina interna pelo Hospital Nossa Senhora da Conceição, Porto Alegre-RS
Residência em Cardiologia pelo Hospital Nossa Senhora da Conceição, Porto Alegre-RS
Consultório Privado em Chapecó-SC

Ivy de Almeida Cavalcante e Silva

Graduação em Medicina pelo Centro Universitário do Pará - CESUPA
Residência Médica em Clínica Médica pela Fundação Santa Casa de Misericórdia do Pará
Residência Médica em Cardiologia pelo Hospital do Coração do Pará (Universidade do Estado do Pará)
Preceptora do Internato de Medicina da Unifamaz
Médica Emergencista do Serviço de Emergência Cardiológica do Hospital de Clínicas Gaspar Vianna
Cardiologista Assistente da enfermaria cardiológica do Hospital Saúde da Mulher
Cardiologista Assistente do Ambulatório de Doença Arterial Coronariana do Hospital de Clínicas Gaspar Vianna.

Jael Andrea Rioja Gamboa

Graduação em Medicina pela Universidade Mayor de San Simón - UMSS, Cochabamba - Bolívia.
Revalidação do Diploma Médico Estrangeiro pela Universidade Federal Fluminense - UFF - Rio de Janeiro.
Residência Médica em Clínica Médica no Hospital Municipal Dr. Moacyr Rodrigues do Carmo - HMMRC - pela UNIGRANRIO, Rio de Janeiro.
Residência Médica em Cardiologia no Hospital Universitário Clementino Fraga Filho pela Universidade Federal de Rio de Janeiro - UFRJ.
Pós-graduação em Pesquisa Clínica no Brazilian Clinical Research Institute - BCRI.
Especialização em Transplante Cardíaco no Instituto do Coração (InCor) do Hospital das Clínicas da Universidade de São Paulo - USP.

James Martins Grion

Médico formado pela faculdade de Medicina de Presidente Prudente - Unoeste de São Paulo.

Residência de Clínica Médica pelo Hospital Norte Paranaense - Honpar do Paraná

Residência Cardiologia pela Faculdade de Medicina de Rio Preto - Famerp de São Paulo

Residência Ecocardiografia pela Beneficência Portuguesa de São Paulo capital

Trabalhou como médico no setor de Ecocardiografia na Beneficência Portuguesa

Médico do corpo clínico do Instituto de Cardiologia da cidade Adamantina - São Paulo

Janaina Ramos de Miranda

Graduação em Medicina pela Universidade de Brasília.

Especialização em cardiologia pelo Hospital de Base do Distrito Federal - HBDF

Membro da Sociedade Brasileira de Cardiologia - SBC.

Pós-graduação em Gestão de Emergências do SUS pelo Hospital Sírio Libanês.

Cursos de atualização e qualificação com foco em gestão e em atendimento humanizado.

Cardiologista e diretora clínica do Hospital de Base do Distrito Federal

Cardiologista clínica - atendimento domiciliar

João Rubens Agostinho Rolim

Graduação em Medicina na Universidade Federal do Piauí.

Especialidade/pós-graduação em Cardiologia Clínica no Hospital Santa Maria, Teresina, Piauí.

Especialidade em Hemodinâmica e Cardiologia Intervencionista na Santa Casa de Misericórdia de São Jose do Rio Preto, SP.

Plantonista na UTI do Hospital Marques Basto, Parnaíba, Piauí

Cardiologista da Clínica Joao Silva Filho, Parnaíba, Piauí

Cardiologista do Centro de Especialidades Médicas, Parnaíba, Piauí

Cardiologista do CIS, Luís Correia, Piauí

Hemodinamicista do Hospital Marques Basto, Parnaíba, Piauí

Joel Ladislau de Melo Sousa

Graduação em Medicina pela universidade federal do Vale do São Francisco

Residência Médica em Cardiologia pela Funcordis

Especialista em Cardiologia pela Sociedade Brasileira de Cardiologia - SBC

Pós-graduação em Ecocardiografia pelo ECOPE

José Bernardes Netto

Graduação em Medicina na Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ)

Pós-graduação em Cardiologia no Instituto Nacional de Cardiologia (INC)

Pós-graduação em Clínica Médica no Instituto D'Or (IDOR), Rio de Janeiro.

Rotina da Unidade Semi-Intensiva do Hospital Caxias D'Or

Cardiologista no Centro Médico Caxias D'Or

Serviço de Ergometria do Centro Médico Caxias D'Or.

José Maria Dias de Azeredo Bastos

Graduação em Medicina pela Faculdade de Medicina de Vassouras, Rio de Janeiro, Brasil. Residência Médica em Cardiologia pelo Instituto de Doenças Cardiopulmonares Euryclides de Jesus Zerbini, São Paulo.

Residência Médica em Hemodinâmica, Angioplastia e Cineangiocardiografia - Centro Paulista de Cardiologia Invasiva/Instituto de Doenças Cardiopulmonares E.J. Zerbini/Real Benemerita Sociedade Portuguesa de Beneficência, São Paulo.

Preceptor do internato médico da UNIFAN – Centro Universitário Alfredo Nasser, Aparecida de Goiânia.

Supervisor do Programa de Residência Médica em Cardiologia do Hospital Ruy Azeredo, Goiânia

Vice-presidente da Associação dos Hospital do Estado de Goiás – AHEG.

Diretor Presidente do Hospital Ruy Azeredo, Goiânia.

Juan Phillipe Vazquez Ribeiro

Formado pela faculdade de medicina de Itajubá

Cardiologista pediátrico pelo Hospital do coração

Ecocardiografia pela Santa Casa de São Paulo

Preceptor de ecocardiografia da Santa Casa de São Paulo

Ecocardiografista do grupo Fleury e rede Dasa

Laís Ferreira Carrijo

Graduação em Medicina pelo Centro Universitário Evangélica de Goiás - UniEvangélica

Residência Médica em Cardiologia pelo HUB/UNB - Brasília

Cardiologista Clínica do Hospital de Base - Brasília - DF

Plantonista do Hospital HOME e DAHER - Brasília - DF

Ambulatório de cardiologia clínica pela Hapvida - Brasília - DF

Ambulatório de cardiologia clínica IBOC - Brasília - DF

Ambulatório de cardiologia clínica Cardiologia Brasília - Brasília - DF

Laís Villela Costa Vazquez

Graduação em Medicina pela Universidade Federal de Juiz de Fora

Fellow em Doença Coronariana Crônica pelo Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia

Residência Médica em Cardiologia pelo Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia

Residência Médica em Clínica Médica pelo Hospital Beneficência Portuguesa de São Paulo.

Médica pesquisadora do Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia - São Paulo

Médica da Unidade de Checkup da Sociedade Beneficente Israelita Brasileira Albert Einstein - São Paulo

Médica plantonista do Hospital Santa Catarina - São Paulo.

Leonardo Nicoli Bertucci

Graduação em Medicina pela Faculdade São Leopoldo Mandic Campinas

Residência Médica em Clínica Médica pelo Hospital da PUC Campinas

Residência Médica em Cardiologia pelo Hospital da PUC Campinas

Médico plantonista da Unidade Coronariana e da Unidade Cardio-Cirúrgica do Hospital da PUC Campinas e da UCO do Hospital Casa de Saúde Campinas - Vera Cruz

Preceptor de residência médica no ambulatório de Cardio-Endocrinologia do Hospital da PUC Campinas

Preceptor de alunos da graduação de medicina no ambulatório de Cardiologia da Faculdade Municipal Professor Franco Montoro

Levi de Albuquerque Lopes Cavalcante

Médico especialista em Medicina de Família e Comunidade.

Pós-graduado em Cardiointensivismo.

Lisiê de Azevedo Schenkel Kasper Soares

Graduação em Medicina pelo Centro Universitário São Lucas - Porto Velho

Residência Médica em Cardiologia pelo Hospital Regional Hans Dieter Schmidt - Joinville

Residência Médica em Clínica Médica pelo Hospital Hans Dieter Schmidt- Joinville

Pós-graduação em Atenção Básica em Saúde da Família - Universidade Federal do Mato Grosso do Sul

Médica Plantonista do Pronto Socorro do Hospital São José - Joinville - Santa Catarina

Médica Plantonista Pronto Atendimento da Prefeitura de Joinville - Santa Catarina.

Luana da Cunha Tavares Amaral

Graduação medicina pela UNIFENAS Belo Horizonte

Especialização em Cardiologia Hospital Materdei Belo Horizonte

Pós-graduação Latu Senso Emergências médicas FELUMA - Faculdade ciências médicas Minas Gerais

Médica SAMU Mogi das Cruzes - São Paulo

Ambulatório cardiologia Amil / Hospital Ipiranga Mogi das Cruzes.

Ambulatório Cardiologia Alto Risco HAPVIDA Mogi das Cruzes

Lucas Cauneto Silveira.

Médico pela Faculdade de Ciências Médicas e da Saúde de Juiz de Fora/Suprema, especialização em medicina intensiva

Residência de clínica médica pela Fundação Hospitalar do Estado de Minas Gerais (FHEMIG)

Residência médica em cardiologia pelo Hospital e Maternidade Therezinha de Jesus em Juiz de Fora (HMTJ). Residência de ecocardiografia no Hospital Universitário da UFJF/Rede Ebserh.

Cardiologista na clínica Cardioclin em Ubá-MG e região, na Unidade Coronariana (Uco) do Hospital Monte Sinai de Juiz de Fora - MG e da unidade de terapia intensiva (UTI) da Santa Casa de Misericórdia de Juiz de Fora - MG.

Luciana da Veiga Kinoshita

Graduação em Medicina pela Faculdade de Medicina de Jundiaí -SP

Especialização em Clínica Médica pelo Hospital Ipiranga - São Paulo - SP

Especialização em Cardiologia de Adultos no Instituto do Coração - HCFMUSP, INCOR

Especialização em Métodos Gráficos em Cardiologia - HCFMUSP, INCOR
Médica da Ergometria da rede DASA - SP - ALTA Diagnosticos Analia, Braz Leme e Delboni Auriemo Ricardo Jafet - Ipiranga - SP

Luiz Eduardo Pinheiro Moreira

Graduação em medicina pela universidade privada aberta latino-americana - Bolívia
Revalidação de diploma pela universidade federal de Minas Gerais
Pós-graduação em cardiologia - faculdade de ciências médicas.
Pós-graduação em ecocardiografia - Escola de ecografia de Pernambuco
Especialista em saúde da família e comunidade.

Magda de Souza Barbeiro Pedrosa

Graduação em Medicina pela Faculdade de Medicina de Teresópolis - FESO
Pós-graduação em Cardiologia pela Fundação Getúlio Vargas - FGV
Estágio supervisionado em Ecocardiografia Hospital Beneficência Portuguesa - RJ
Pós-graduação Medicina do Trabalho -Universidade Estácio de Sá - UNESA

Marcelo Monteiro Mota

Graduação em Medicina pela Universidade Federal do estado do Rio de Janeiro (UNI-RIO)
Residência Médica em Clínica Médica no Hospital da Lagoa - Rio de Janeiro
Residência Médica em Cirurgia Cardiovascular no Hospital Beneficência Portuguesa-São Paulo
Pos graduação em Cardiologia no Hospital Israelita Albert Einstein- São Paulo
Cardiologista clínico no Hospital Dia da Rede Hora Certa Brasilândia -São Paulo

Márcia de Paula Cardinali

Graduação em Medicina pela Faculdade de Medicina de Belo Horizonte - Universidade Federal de Minas Gerais.
Estágio em Cardiologia no Hospital Prontocor, Minas Gerais.
Estágio em Ecocardiograma no Hospital Prontocor, Minas Gerais.
Pós-graduação em Gestão em saúde pública pela Universidade católica Dom Bosco.
Ecocardiografista Dasa São Paulo.
Residente em RM cardíaca DASA São Paulo.

Marcia Haddad

Graduação em Medicina pela Universidade do Estado do Rio de Janeiro.
Pós-graduação em Cardiologia pelo Instituto de Pós-graduação Médica do Rio de Janeiro
Ecocardiografia do Grupo DASA

Marco Antônio Ferreira dos Anjos

Graduação em medicina pela Universidade de Aquino - UDABOL com Revalidação pela Universidade Estadual Paulista - UNESP.
Especialização em Clínica Médica pelo Hospital IGESP.

Especialização em Cardiologia pelo Instituto do Coração do Hospital das Clínicas da Universidade de São Paulo - InCor HCFMUSP.
Atualmente Atua como Cardiologista no pronto socorro do Hospital Nove de Julho.

Marcos Vinícius Alves Vieira

Graduação em Medicina pela Universidade Estácio de Sá - RJ
Especialização em Cardiologia pela Rede Mater Dei - Belo Horizonte
Médico plantonista da UTI do Hospital Bicolor - Nova Lima, MG
Médico plantonista da UDC do HPRB - Betim, MG

Maria del Carmen Rebeca Narro Forno

Graduação em medicina pela Faculdade de Medicina de Mato Grosso/ Universidade Federal de Mato Grosso
Residência Médica em cardiologia pelo Hospital Beneficente portuguesa de SP
Especialista em cardiologia pela Sociedade Brasileira de Cardiologia- SBC
Cardiologista Clínica no hospital beneficência portuguesa de Belém

Maria Sílvia da Fonseca e Silva Levy

Graduação em medicina Fundação Técnico Educacional Souza Marques – RJ
Especialização em Cardiologia Universidade Federal Fluminense, Niterói – RJ

Maycon Fonseca Ramos

Graduação Universidade do Oeste Paulista - UNOESTE
Residência Médica Clínica Médica pela Santa Casa de Misericórdia de Ourinhos - SCMO
Residência Médica Cardiologia pelo Hospital Regional de Presidente Prudente - HRPP
Plantonista na Unidade de Terapia Intensiva Coronariana e Sala de Emergência da Santa Casa de Presidente Prudente - SCPP
Cardiologista no Instituto do Coração de Presidente Epitácio

Miguel Takao Yamawaki Murata

Graduação em Medicina pela Universidade de Franca - UNIFRAN
Médico especialista em clínica médica pela Santa Casa de Ribeirão Preto
Médico especialista em cardiologia pela Universidade Federal de São Paulo UNIFESP
Residente em Ecocardiografia pela Universidade Federal de São Paulo UNIFESP

Murilo Adolfo Fernandes

Graduação em medicina pela universidade de Ribeirão Preto/SP
Especialização em cardiologia pelo Hospital São Francisco
Médico UCO Hospital São Francisco
Médico serviço de atendimento móvel de urgência SAMU - Ribeirão Preto/SP

Nicole Monteiro de Melo

Médica formada no Centro Universitário de Volta Redonda-RJ(UNIFOA)
Estágio Em Cardiologia Clínica pela Real Benemérita Associação Portuguesa Beneficente de São Paulo
Estágio em Ecocardiografia no Diagnóstico da América (Dasa)- SP

Pós-Graduação Latu Sensu Em Cardiologia Clínica pela Real Benemerita Associação Portuguesa Beneficente de São Paulo
MBA Executivo em Administração com ênfase em Gestão em Saúde - FGV
MBA Transformação digital e Inovação- Xp Educação
Médica concursada Prefeitura de Osasco (setor Cardiologia)
Médica concursada Prefeitura de Carapicuíba (Setor Cardiologia)
Médica do corpo clínico da DASA-SP (Setor Ecocardiografia)

Oziel de Sousa e Sousa

Graduação em Medicina pela Universidade do estado do Amazonas
Estágio em cardiologia Clínica em hospital Santa Marcelina
Pós-graduação em Cardiologia pelo Hospital Israelita Albert Einstein SP
Especialista em Medicina de Urgência e emergência Hospital Israelita Albert Einstein- Unidade vila Santa Catarina -São Paulo
Médico Cardiologista do Hospital Regional Jofre de Matos Cohen AM
Médico Cardiologista dos Bombeiros do Amazonas na Policlínica Gilberto Mestrinho

Paulo César de Lima Ferreira

Graduação em Medicina Universidade Federal do Amazonas.
Pós-Graduação em Cardiologia-Faculdade de Ciências Médicas de Minas Gerais
Pós-Graduação em Medicina Intensiva-Faculdade de Ciências Médicas de Minas Gerais
Médico na especialidade de Cardiologia do Hospital SAMEL - Manaus
Médico na especialidade de Cardiologia da MASTERCLIN

Paulo Roberto Ramos Alves

Graduado em Medicina pela Universidade do Planalto Catarinense
Residência Médica em Medicina interna pelo Hospital Nossa Senhora Conceição
Residência Médica em Cardiologia pelo Hospital Mãe de Deus
Professor do curso de Medicina da Universidade Federal de Santa Catarina

Pedro Henrique Leite Borges

Graduação em Medicina pela Universidade Iguazu - UNIG
Especialização em Cardiologia pelo Hospital Israelita Albert Einstein - HIAE/ SP
Médico Emergencialista no Hospital Álvaro Azzuz - Franca/ SP

Priscila lamusa Siqueira Crepaldi

Graduação em Medicina pela Faculdades Integradas Aparício Carvalho - FIMCA
Especialização em Clínica Médica pela Irmandade da Santa Casa de Misericórdia de São Paulo
Especialização em Cardiologia de Adultos no Instituto do Coração - HCFMUSP, INCOR
Especialização em Métodos Gráficos em Cardiologia- HCFMUSP, INCOR
Médica na Ergometria no Hospital Sirio Libanês - São Paulo -SP
Médica da Clínica Médica no Estado de São Paulo - SP

Priscylla Lima Viscone Peron

Graduação em Medicina pela faculdade de Ipatinga MG - IMES
Pós-graduação em Cardiologia pela faculdade Ciências Médicas Belo Horizonte- MG

Roberta de Melo Coutinho Muniz Oliveira

Graduação em Medicina pela Faculdade Anhembi Morumbi - São Paulo
Residência em Clínica Médica pela Beneficência Portuguesa de São Paulo
Residência em Cardiologia pela Beneficência Portuguesa de São Paulo
Especialização em métodos gráficos e reabilitação cardíaca pelo Instituto Dante Pazzanese

Roberta Gomes piazzzi

Graduação em Medicina pela Universidade Federal de Juiz de Fora-MG
Residência em clínica médica pelo Hospital Municipal Miguel Couto RJ
Residência de Cardiologia pelo Instituto Nacional de Cardiologia - INC -RJ
Residência de Ergometria pelo Instituto Nacional de Cardiologia - INC
Médico do corpo clínico na Unidade Coronariana do Hospital Copa D'or
Médica ergometrista pela rede Prevent Sênior

Robson Amaro do Nascimento Xisto

Médico formado pela Universidade Federal de Alagoas (UFAL)
Residência em Clínica Médica Clínica Médica pelo Hospital Getúlio Vargas do Estado de Pernambuco
Residência em Cardiologia clínica pela Universidade de Pernambuco - Faculdade de Ciências Médicas
Pós-graduação Latu Ssensu com especialização em Ecocardiografia pela Universidade Católica de Pernambuco
Médico do corpo da Cardiologia e Terapia Intensiva do Hospital da Unimed Recife
Médico do corpo clínico da Terapia Intensiva do Hospital Dr Clodoaldo Rodrigues de Melo
Médico do corpo clínico da Terapia Intensiva, Cardiologia e Ecocardiografia do Hospital Regional do Alto Sertão
Médico do corpo clínico da Cardiologia da Clínica Medic+

Rodrigo Martins de Araújo

Médico formado pela Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais - UFMG.
Residência de Clínica Médica pelo Hospital João XXIII.
Residência de Cardiologia pelo InCor - Instituto do Coração do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da USP

Roger Martins de Souza

Graduação em Medicina pela Universidade Federal do Rio Grande
Residência médica em Medicina interna Residência em Cardiologia pela PUC RS em Porto Alegre
Residência em ecocardiografia pela PUC RS em Porto Alegre
Cardiologista e plantonista da uti cardiológica de Santa Maria (RS)
Intensivista de UTI HCB em Cachoeira do Sul (RS)

Samira Uziel

Graduação em Medicina pelo Centro Universitário UNIRG (2009)

Pós-graduação em Cardiologia pela Universidade Federal de Uberlândia - UFU (2011-2013)

Tábata Tatiane Fernandes dos Santos

Graduação em medicina pela Universidade Estadual de Montes Claros (UNIMONTES)
Médica especialista em clínica médica pelo Hospital Municipal Walter Ferrari
Médica especialista em cardiologia pela Santa Casa de Ribeirão Preto
Fellow up em ecocardiografia pela UNICAMP
Cardiologista/ emergência na UNICAMP

Tarsila Maria Scanoni de Santana

Graduação em Medicina pela Faculdade de Ciências Médicas - Universidade de Pernambuco
Residência Médica em Cardiologia pelo Hospital Agamenon Magalhães - Recife/PE
Cardiologista plantonista da UTI Coronária do Hospital Agamenon Magalhães - Recife/PE
Cardiologista Clínica na UPA Especialidades do Arruda - Recife/PE.

Thasiely Moura Faria

Graduação em Medicina pela UCB - Universidade Católica de Brasília
Residência em Clínica médica no Hospital Regional do Gama (HRG), em Brasília, DF
Residência em cardiologia no Hospital de Base do Distrito Federal
Pós-graduação em Medicina Intensiva AMIB pela Universidade Redentor
Médica na área de Terapia Intensiva, concursado estatutário na SESDF.
Médica na área de Cardiologia, membro da equipe da UTI coronária do Hospital Santa Marta, em Brasília.

Thiago Fogliati Piccirillo

Graduação em Medicina pela Universidade de Mogi das Cruzes
Especialização em Clínica Médica pela Irmandade da Santa Casa de Misericórdia de São Paulo
Especialização em Cardiologia de Adultos no Instituto do Coração - HCFMUSP, INCOR
Especialização em Insuficiência Cardíaca Congestiva e Dispositivo de Assistência Ventricular no Instituto do Coração - HCFMUSP, INCOR
Médico da Cardiologia Clínica no Hospital Nipo-Brasileiro, São Paulo -SP
Médico da Clínica Médica no Hospital São Camilo - Santana, São Paulo -SP

Thiago Librelon Pimenta

Graduação em Medicina pela Escola Superior de Ciências da Saúde (ESCS-DF)
Especialização em Cardiologia no Hospital Beneficência Portuguesa- São Paulo e em Eletrofisiologia Cardíaca na Universidade Federal de São Paulo / Hospital São Paulo-SP

Thiago Pineli Ribeiro

Graduação em Medicina pela Universidade Cidade de São Paulo
Especialização em Cardiologia pelo Hospital Beneficência Portuguesa de São Paulo
Médico plantonista da UTI - UCo Hospital Pio XII - São José dos Campos

Médico do hospital Rede D'Or São Luiz - Cardiologia - São José dos Campos

Túlio Anthony Costa de Medeiros

Médico graduado pela Universidade Federal de Campina Grande (2003)

Especialização em cardiologia (2007 - Beneficência Portuguesa - SP)

Pós-graduação de administração hospitalar e gestão em saúde (2012, FGV-SP)

Pós-graduação de nutrologia (2014, ABRAN-SP)

Atuação como médico assistente em enfermarias, ambulatórios e unidades coronarianas em diversos serviços, dentre eles Hospital Leforte (antigo Bandeirantes), Hospital BP Mirante (São José), unidades da Prevent Sênior (São Carlos do Pinhal, Ibirapuera, Itaim, Pinheiros).

Coordenador médico na Prevent Sênior.

Tullyo Mychel Fernandes Ramos

Graduação em Medicina Pela Universidade de Cuiabá - UNIC

Residência Médica em Clínica Médica pela Universidade Federal de Rio Grande - FURG

Residência Médica em Cardiologia Pelo Hospital Nossa Senhora da Conceição

Médico Plantonista no Hospital Getúlio Vargas

Médico Rotineiro do HUMANIZA

Responsável técnico da Cardiologia do Hospital de Pronto Socorro de Porto Alegre

Victor Ramires Reynaux Borba

Médico formado pela UFPE

Especialização em cardiologia no HC-UFPE



CORAÇÃO EM FOCO: EXPLORANDO OS ASPECTOS FUNDAMENTAIS DA SAÚDE CARDÍACA

Gabriel Mendes Horevicht Laporte Mascarenhas
Claudina Mendes Horevicht
Arthur Felipe Giambona Rente


epitaya
Editora

