



SAÚDE CARDIOVASCULAR: CONHECIMENTO, PREVENÇÃO E CUIDADO

Henrique Viviani
Carlos Alberto Rocha Wollmann
João Luiz Itagiba Fonseca
Claudina Mendes Horevicht


epitaya
Editora

Henrique Viviani
Carlos Alberto Rocha Wollmann
João Luiz Itagiba Fonseca
Claudina Mendes Horevicht
Organizadores

SAÚDE CARDIOVASCULAR:
CONHECIMENTO, PREVENÇÃO E CUIDADO

1ª Edição



Rio de Janeiro – RJ
2024

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

S255 Saúde cardiovascular [livro eletrônico] : conhecimento, prevenção e cuidado / Organizadores Henrique Viviani... [et al.]. – Rio de Janeiro, RJ: Epitaya, 2024.

Formato: PDF

Requisitos de sistema: Adobe Acrobat Reader

Modo de acesso: World Wide Web

ISBN 978-85-94431-47-9

1. Sistema cardiovascular – Doenças. 2. Hábitos de saúde.

I. Viviani, Henrique. II. Wollmann, Carlos Alberto Rocha.

III. Fonseca, João Luiz Itagiba. IV. Horevicht, Claudina Mendes.

DCC 616.132

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>



Henrique Viviani
Carlos Alberto Rocha Wollmann
João Luiz Itagiba Fonseca
Claudina Mendes Horevicht
Organizadores

SAÚDE CARDIOVASCULAR:
CONHECIMENTO, PREVENÇÃO E CUIDADO



Rio de Janeiro – RJ
2024

CONSELHO EDITORIAL

EDITOR RESPONSÁVEL	Bruno Matos de Farias
ASSESSORIA EDITORIAL	Helena Portes Sava de Farias
ASSISTENTE EDITORIAL	Equipe Editorial
MARKETING / DESIGN	Equipe MKT
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

É com grande satisfação que apresentamos "Saúde Cardiovascular: Conhecimento, Prevenção e Cuidado", uma obra de inestimável valor para a medicina cardiovascular, reunindo contribuições de 33 capítulos escritos por renomados médicos cardiologistas de todo o Brasil. Este livro é fruto do compromisso e da dedicação de especialistas que se destacam pela excelência na prática clínica e pela profundidade de seus conhecimentos científicos.

A saúde cardiovascular é uma área fundamental da medicina que exige constante atualização e compreensão abrangente dos avanços tecnológicos, terapêuticos e preventivos. "Saúde Cardiovascular: Conhecimento, Prevenção e Cuidado" foi concebido para atender a essa demanda, proporcionando uma visão integrada e atualizada dos principais aspectos que envolvem o cuidado com o coração e o sistema circulatório.

Dividido em seções temáticas, o livro aborda desde os fundamentos da cardiologia até as mais recentes inovações em diagnóstico e tratamento. Entre os tópicos discutidos, destacam-se a prevenção primária e secundária das doenças cardiovasculares, o manejo de condições crônicas como hipertensão e insuficiência cardíaca, e as estratégias de intervenção em casos agudos, como infarto do miocárdio e acidente vascular cerebral.

Os autores, todos especialistas de reconhecido prestígio, compartilham suas experiências e insights clínicos, oferecendo ao leitor uma rica fonte de informação baseada em evidências. Cada capítulo foi elaborado com rigor científico, visando não apenas informar, mas também inspirar práticas mais seguras e eficazes na abordagem dos pacientes cardiológicos.

Além de ser um recurso indispensável para cardiologistas, este livro também é uma referência valiosa para médicos de outras especialidades, estudantes de medicina, enfermeiros e profissionais de saúde envolvidos no

cuidado cardiovascular. Seu conteúdo acessível e bem estruturado facilita a compreensão e a aplicação prática dos conhecimentos adquiridos.

"Saúde Cardiovascular: Conhecimento, Prevenção e Cuidado" representa um marco na literatura médica brasileira, reunindo o que há de melhor na cardiologia contemporânea. Esperamos que esta obra contribua significativamente para a promoção da saúde cardiovascular no Brasil, auxiliando profissionais de saúde na missão de prevenir e tratar doenças cardíacas com mais eficácia e humanidade.

Agradecemos a todos os colaboradores que, com sua expertise e dedicação, tornaram possível a realização deste projeto. Que este livro seja uma fonte de inspiração e um guia confiável para todos aqueles comprometidos com a saúde e o bem-estar cardiovascular.

Boa leitura!

Prof. Dr. Bruno Matos de Farias

Doutor em Desenvolvimento Local

Editor Chefe Editora Epitaya

Professor UNISOCIESC/FUNORTE

SUMÁRIO

<i>Capítulo 1</i>	13
PERSPECTIVAS E DESAFIOS DAS DROGAS ANTIARRÍTMICAS: MITIGANDO O RISCO DE PROARRITMIA	
<i>Ana Paula Porto Campos e Campos; Bárbara Aparecida de Souza e Souza; Diego Farias Costa; Erica Bragato Pardini Elias; Luciano Leandro da Silva; Maria Yannick De Montreuil Carmona; Saulo Peconick Ventura; Vanessa Sampaio Cardoso da Cunha; e Wesley Richer Carvalho Rodrigues</i>	
<i>Capítulo 2</i>	41
ABORDAGENS E DESAFIOS NA GESTÃO DA POLIFARMÁCIA EM PACIENTES COM DOENÇAS CARDIOVASCULARES	
<i>Ana Paula Porto Campos e Campos; Bárbara Aparecida de Souza e Souza; Diego Farias Costa; Erica Bragato Pardini Elias; Luciano Leandro da Silva; Maria Yannick De Montreuil Carmona; Saulo Peconick Ventura; Vanessa Sampaio Cardoso da Cunha; e Wesley Richer Carvalho Rodrigues</i>	
<i>Capítulo 3</i>	69
PERSPECTIVAS E AVANÇOS NO TRATAMENTO DAS DOENÇAS CARDÍACAS CONGÊNITAS	
<i>Airton Akira Yamase; Eduardo Menezes de Araújo Júnior; Elizandra Tiso Vinhas Goulart; Giselle Lauritzen Duarte; Monique de Souza Jardim; Noêmia da Costa; Teófilo do Nascimento Moreira Sobrinho; Thalita Juarez Gomes; e Vítor Pedro Lira de Andrade</i>	
<i>Capítulo 4</i>	97
MÉTODOS CONTEMPORÂNEOS DE PREVENÇÃO E MANEJO DA HIPERTENSÃO NA GESTAÇÃO	
<i>Airton Akira Yamase; Eduardo Menezes de Araújo Júnior; Elizandra Tiso Vinhas Goulart; Giselle Lauritzen Duarte; Monique de Souza Jardim; Noêmia da Costa; Teófilo do Nascimento Moreira Sobrinho; Thalita Juarez Gomes; e Vítor Pedro Lira de Andrade</i>	
<i>Capítulo 5</i>	121
MÉTODOS DE TRATAMENTO INTEGRADOS NO CUIDADOS DAS DOENÇAS CARDIOVASCULARES: A IMPORTÂNCIA DAS ESTRATÉGIAS DE PREVENÇÃO PRIMÁRIA E SECUNDÁRIA	
<i>Alessandra de Oliveira Vilaça Gurian; Aline Eneida Lima Teles; Amauri Bozi; Christiane Kobayashi Mantovi; Fábio Gonzaga Moreira; Francisca Maria Araújo da Silva; Lucas Brandão Gonçalves; Thammy Lethicia de Sousa Silveira; Themis Borche da Silva e Priscilla Vicente Lista</i>	

Capítulo 6.....	147
UMA ANÁLISE CLÍNICA E TERAPÊUTICA DA TAQUICARDIA SUPRAVENTRICULAR PAROXÍSTICA E DA SÍNDROME DE WOLFF-PARKINSON-WHITE	
<i>Alessandra de Oliveira Vilaça Gurian; Aline Eneida Lima Teles; Amauri Bozi; Christiane Kobayashi Mantovi; Fábio Gonzaga Moreira; Francisca Maria Araújo da Silva; Lucas Brandão Gonçalves; Thammy Lethicia de Sousa Silveira; Themis Borche da Silva e Priscilla Vicente Lista</i>	
Capítulo 7.....	171
RELAÇÃO ENTRE APNEIA OBSTRUTIVA DO SONO E HIPERTENSÃO: MECANISMOS FISIOPATOLÓGICOS E IMPLICAÇÕES CLÍNICAS	
<i>Alex Fófano da Rocha; Ana Carolina do Amaral Santos de Carvalho Rocha; Éric Sanders Gomes; Gabriela Tocantins Tepedino; Grazielle Buzelli Teixeira; Gustavo Catizani Faria Oliveira; Leonardo Gomes Carneiro; Nathalia Trombini Belarmino Calleri e Flávio Augusto de Almeida Rangel</i>	
Capítulo 8.....	197
DERRAME PERICÁRDICO: UMA ANÁLISE ATUALIZADA DAS ESTRATÉGIAS DE DIAGNÓSTICO E TRATAMENTO	
<i>Alex Fófano da Rocha; Ana Carolina do Amaral Santos de Carvalho Rocha; Éric Sanders Gomes; Gabriela Tocantins Tepedino; Grazielle Buzelli Teixeira; Gustavo Catizani Faria Oliveira; Leonardo Gomes Carneiro; Nathalia Trombini Belarmino Calleri e Flávio Augusto de Almeida Rangel</i>	
Capítulo 9.....	219
CONEXÕES FISIOPATOLÓGICAS, MÉTODOS DE DIAGNÓSTICO E DE TRATAMENTO DA DOENÇA RENAL CRÔNICA E DAS DOENÇAS CARDIOVASCULARES	
<i>Ana Beatriz Monteiro de Vasconcellos; Andrezza de Oliveira Mendes; Carlos Otávio Magaldi Filho; Gustavo Mello Gomes de Matos; Henrique Heber Sousa Júnior; Lenny Gabriela Giese Urresti; Luana Gonchorek de Paula; Patrícia Neves Ximenes e Taís Neves Noujaim Miotto</i>	
Capítulo 10.....	249
O PAPEL DO FIBRINOGENÍO E SEU ENVOLVIMENTO NAS DOENÇAS CARDIOVASCULARES	
<i>Ana Beatriz Monteiro de Vasconcellos; Andrezza de Oliveira Mendes; Carlos Otávio Magaldi Filho; Gustavo Mello Gomes de Matos; Henrique Heber Sousa Júnior; Lenny Gabriela Giese Urresti; Luana Gonchorek de Paula; Patrícia Neves Ximenes e Taís Neves Noujaim Miotto</i>	
Capítulo 11.....	277
A IMPORTÂNCIA DO CUIDADO INTEGRAL: ABORDAGEM PRÉ E PÓS-CIRÚRGICA EM PACIENTES SUBMETIDOS À CIRURGIA CARDÍACA	
<i>Arthur Felipe Giambona Rente; Bernardo Santos Resende; Flavio Araújo Motta; Herbert Gonçalves Krettl; Mirna Alves Feo da Silva; Roberta Passaglia Bolina; Sergio Antonio López; Tatiana Gonçalves Trezena Christino; e Wilton Paulo Freitas de Carvalho Vieira</i>	

<i>Capítulo 12</i>	309
AVALIAÇÃO DOS RISCOS CARDÍACOS EM PROCEDIMENTOS CIRÚRGICOS NÃO CARDÍACOS: ESTRATÉGIAS PARA A OBTENÇÃO DE RESULTADOS PERIOPERATÓRIOS	
<i>Arthur Felipe Giambona Rente; Bernardo Santos Resende; Flavio Araújo Motta; Herbert Gonçalves Krettli; Mirna Alves Feo da Silva; Roberta Passaglia Bolina; Sergio Antonio López; Tatiana Gonçalves Trezena Christino; e Wilton Paulo Freitas de Carvalho Vieira</i>	
<i>Capítulo 13</i>	333
TROMBOEMBOLISMO PULMONAR: DESAFIOS NO DIAGNÓSTICO, TRATAMENTO E PREVENÇÃO	
<i>Adriano Cavalcante Trindade; Bertrand Barros do Monte; Bruno Vieira de Andrade; Elaine Cristina Gorobets Furquim; Helio José de Campos Ferraz Filho; Isabela Gonçalves Ribeiro; Marília Guerra de Miranda; Murilo de Albuquerque Lima; e Samira Uziel</i>	
<i>Capítulo 14</i>	349
OS PRINCIPAIS DESAFIOS E AS PERSPECTIVAS NO DIAGNÓSTICO E TRATAMENTO DA HIPERTENSÃO PULMONAR	
<i>Adriano Cavalcante Trindade; Bertrand Barros do Monte; Bruno Vieira de Andrade; Elaine Cristina Gorobets Furquim; Helio José de Campos Ferraz Filho; Isabela Gonçalves Ribeiro; Marília Guerra de Miranda; Murilo de Albuquerque Lima; e Samira Uziel</i>	
<i>Capítulo 15</i>	375
ABORDAGEM MULTIDISCIPLINAR DO EDEMA PULMONAR CARDIOGÊNICO: ESTRATÉGIAS INTEGRADAS PARA MELHORAR OS RESULTADOS CLÍNICOS	
<i>Bruno Max Borguezan; Carlos Alberto Ferreira; Nicolli da Mota Mossini Furtado; Claudia Gomes Domingues Barcelos; João Batista Cherene Junior; Maicon Lima Antonio; Tecla Maria de Castro Rangel Tenório; Vinicius Issa Rizk Furlan e Deivison Thiago Aquino Freitas</i>	
<i>Capítulo 16</i>	397
INSUFICIÊNCIA CARDÍACA DE ALTO DÉBITO: CAUSAS, MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS E ESTRATÉGIAS DE GERENCIAMENTO	
<i>Bruno Max Borguezan; Carlos Alberto Ferreira; Nicolli da Mota Mossini Furtado; Claudia Gomes Domingues Barcelos; João Batista Cherene Junior; Maicon Lima Antonio; Tecla Maria de Castro Rangel Tenório; Vinicius Issa Rizk Furlan e Deivison Thiago Aquino Freitas</i>	
<i>Capítulo 17</i>	419
MÉTODOS CONTEMPORÂNEOS DE GESTÃO DOS ANEURISMAS DA AORTA TORÁCICA: PATOLOGIA, DIAGNÓSTICO E OPÇÕES DE TRATAMENTO	
<i>Claudio Alves Senne; Guilherme Ruiz Polatto; Livia Huck; Mariana de Paula Peres; Renan Murilo Dias de Moraes; Renato Cabral de Paula; Rodolfo Nichalas Samker Nascimento de Souza; Tiago Cherbo e Delfino da Costa Machado Filho</i>	

Capítulo 18.....	445
APLICAÇÕES CLÍNICAS E AVANÇOS TECNOLÓGICOS NA AVALIAÇÃO DA RESERVA DE FLUXO FRACIONÁRIO	
<i>Claudio Alves Senne; Guilherme Ruiz Polatto; Livia Huck; Mariana de Paula Peres; Renan Murilo Dias de Moraes; Renato Cabral de Paula; Rodolfo Nichalas Samker Nascimento de Souza; Tiago Cherbo e Delfino da Costa Machado Filho</i>	
Capítulo 19.....	471
MECANISMOS FISIOPATOLÓGICOS, AVALIAÇÃO CLÍNICA E ESTRATÉGIAS DE MANEJO DA REGURGITAÇÃO TRICÚSPIDE	
<i>Anderson Augusto Mesquita de Oliveira; Flaviana Esther Coimbra Silva; Gleydyson Wesley Freire Lima; José Mário Gomes Furtado; José Rogerio Santos Rodrigues; Maria Clarice Akil Gonçalves; Monaline de Lima Medeiros; Valléria Pires Soares Felga; e Volney Ribeiro dos Santos</i>	
Capítulo 20.....	495
TUMORES CARDÍACOS PRIMÁRIOS: UMA ANÁLISE EPIDEMIOLÓGICA E CLÍNICA	
<i>Anderson Augusto Mesquita de Oliveira; Flaviana Esther Coimbra Silva; Gleydyson Wesley Freire Lima; José Mário Gomes Furtado; José Rogerio Santos Rodrigues; Maria Clarice Akil Gonçalves; Monaline de Lima Medeiros; Valléria Pires Soares Felga; e Volney Ribeiro dos Santos</i>	
Capítulo 21.....	521
FATORES DE RISCO COMUNS E TRATAMENTOS EMERGENTES PARA CASOS DE DOENÇAS CARDIOVASCULARES E CÂNCER	
<i>Andrews Gustavo de Carvalho Bernardes; Carlos Alberto Rocha Wollmann; Claudina Mendes Horevicht; Indiorany Augusto Barbosa dos Santos Ferreira; José Carlos Figueredo; Maira Duarte Ferreira; Marcelo Canêjo Sá; Paula de Mendonça Senra; e Priscila Iamusa Siqueira Crepaldi</i>	
Capítulo 22.....	545
EFEITOS HEMATOLÓGICOS NA FUNÇÃO CARDIOVASCULAR: UMA EXPLORAÇÃO DE SUAS ASSOCIAÇÕES PATOFISIOLÓGICAS	
<i>Andrews Gustavo de Carvalho Bernardes; Carlos Alberto Rocha Wollmann; Claudina Mendes Horevicht; Indiorany Augusto Barbosa dos Santos Ferreira; José Carlos Figueredo; Maira Duarte Ferreira; Marcelo Canêjo Sá; Paula de Mendonça Senra; e Priscila Iamusa Siqueira Crepaldi</i>	
Capítulo 23.....	571
PERSPECTIVAS ATUAIS SOBRE REVASCULARIZAÇÃO EM SÍNDROMES CORONARIANAS CRÔNICAS	
<i>Diana Shimoda Nakasako; Jacqueline Marcely Oliveira; João Luiz Itagiba Fonseca; Lívia Botelho e Silva; Luiz Cesar Rebelo Clos; Marcelo Melo Martins; Natalie Christine Braz Fernandes; Ricardo Jorge Boulhosa Bezerra e Ricardo Marinho da Costa</i>	

Capítulo 24.....	595
AVALIAÇÃO DO RISCO CARDIOVASCULAR E INTERVENÇÕES TERAPÊUTICAS NA DOENÇA ARTERIAL PERIFÉRICA	
<i>Diana Shimoda Nakasako; Jacqueline Marcelly Oliveira; João Luiz Itagiba Fonseca; Livia Botelho e Silva; Luiz Cesar Rebelo Clos; Marcelo Melo Martins; Natalie Christine Braz Fernandes; Ricardo Jorge Boulhosa Bezerra e Ricardo Marinho da Costa</i>	
Capítulo 25.....	623
ENTENDENDO A RELAÇÃO ENTRE DOENÇAS CARDIOVASCULARES E DEPRESSÃO E: IMPLICAÇÕES CLÍNICAS E TERAPÊUTICAS	
<i>Ana Raquel Okusu; Everton Rafael Barbosa da Silva; Hemerson Casado Gama; Joelson Freitas Leite; Magda de Souza Barbeiro Pedrosa; Marco Rodrigo Sáber; Michelle Moura de Sousa; Paula Cristiana Calamita Quiroga; Ubiraci Santiago Mariano Junior</i>	
Capítulo 26.....	651
MECANISMOS FISIOPATOLÓGICOS, AVALIAÇÃO CLÍNICA E ABORDAGENS TERAPÊUTICAS DA SÍNCOPE	
<i>Ana Raquel Okusu; Everton Rafael Barbosa da Silva; Hemerson Casado Gama; Joelson Freitas Leite; Magda de Souza Barbeiro Pedrosa; Marco Rodrigo Sáber; Michelle Moura de Sousa; Paula Cristiana Calamita Quiroga; Ubiraci Santiago Mariano Junior</i>	
Capítulo 27.....	677
AVANÇOS NA COMPREENSÃO DA PATOGÊNESE DA DOENÇA DE CHAGAS: UMA ABORDAGEM DO RISCO CARDIOVASCULAR	
<i>Antonio Peretti de Luna Freire Neto; Camila Lara de la Barrera; Gabriella Assink de Castro; Guilherme Marcos Levy Lamella; Hemerson Casado Gama; Leonardo Giglio Dragone; Rízia Kérem Gonçalves Martiniano; Robson Amaro do Nascimento Xisto; e Rodney de Oliveira</i>	
Capítulo 28.....	699
PERSPECTIVAS EMERGENTES SOBRE O PAPEL DOS HORMÔNIOS CARDÍACOS NA DOENÇA CARDIOVASCULAR	
<i>Antonio Peretti de Luna Freire Neto; Camila Lara de la Barrera; Gabriella Assink de Castro; Guilherme Marcos Levy Lamella; Hemerson Casado Gama; Leonardo Giglio Dragone; Rízia Kérem Gonçalves Martiniano; Robson Amaro do Nascimento Xisto; e Rodney de Oliveira</i>	
Capítulo 29.....	723
ATUALIZAÇÕES SOBRE FISIOPATOLOGIA E MANEJO DA ANGINA REFRACTÁRIA	
<i>Flávia Thais Dávila; Giselle Alves de Andrade; Luciana Gonçalves de Oliveira; Savio Leonardo Araujo de Oliveira; e Valdir de Jesus Vale Melo</i>	
Capítulo 30.....	751
AVANÇOS E APLICAÇÕES DO TESTE CARDIOPULMONAR DE EXERCÍCIO NA PRÁTICA CLÍNICA	
<i>Claudina Mendes Horevicht e Henrique Viviani</i>	

Capítulo 31.....	777
PERSPECTIVAS EM TRANSPLANTE CARDÍACO: UMA ABORDAGEM DOS RECURSOS ATUALMENTE DISPONÍVEIS	
<i>Flávia Thais Dávila; Giselle Alves de Andrade; Luciana Gonçalves de Oliveira; Savio Leonardo Araujo de Oliveira; e Valdir de Jesus Vale Melo</i>	
Capítulo 32.....	798
A RELAÇÃO ESTABELECIDADA ENTRE OS DISTÚRBIOS DO SONO E A INCIDÊNCIA DE DOENÇAS CARDIOVASCULARES	
<i>Carla Alejandra Dávila Caballero; Eveline Teixeira Tenório de Lima; Anderson Mendes Teles; Viviane Soares Damascena dos Santos; Ailton Xavier da Silva Júnior; Caio Manlio Paes Serodio; Edson Magno de Macedo Júnior; Leopoldinne Cabral Gonçalves de Oliveira; Paulo César Louzada de Almeida; Maria Célia Gonçalves; Leandro Belmiro Martins; Luan Cavalcante Marques; Gelton Fonteles; Ricardo André Silva Sousa; e Filipe Leite Curty Marques</i>	
Capítulo 33.....	829
AVANÇOS NO DIAGNÓSTICO E TRATAMENTO DA CARDIOMIOPATIA HIPERTRÓFICA: UMA ABORDAGEM DAS DIRETRIZES 2024 DA AMERICAN HEART ASSOCIATION	
<i>Ailton Xavier da Silva Júnior; Anderson Mendes Teles; Carla Alejandra Dávila Caballero; Caio Manlio Paes Serodio; Edson Magno de Macedo Júnior; Eveline Teixeira Tenório de Lima; Filipe Leite Curty Marques; Gelton Fonteles; Leandro Belmiro Martins; Leopoldinne Cabral Gonçalves de Oliveira; Luan Cavalcante Marques; Maria Célia Gonçalves; Paulo César Louzada de Almeida; Ricardo André Silva Sousa; e Viviane Soares Damascena dos Santos</i>	
Sobre os organizadores e autores.....	859

CAPÍTULO 1

PERSPECTIVAS E DESAFIOS DAS DROGAS ANTIARRÍTMICAS: MITIGANDO O RISCO DE PROARRITMIA

Ana Paula Porto Campos e Campos;
Bárbara Aparecida de Souza e Souza;
Diego Farias Costa;
Erica Bragato Pardini Elias;
Luciano Leandro da Silva;
Maria Yannick De Montreuil Carmona;
Saulo Peconick Ventura;
Vanessa Sampaio Cardoso da Cunha;
Wesley Richer Carvalho Rodrigues.

RESUMO

As arritmias cardíacas continuam a ser uma importante fonte de morbidade e mortalidade e de aumento dos gastos com saúde nos países desenvolvidos. Apesar dos avanços nas terapias baseadas em cateteres e em procedimentos cirúrgicos, os medicamentos antiarrítmicos (DAAs) continuam sendo uma importante opção terapêutica para o tratamento agudo e crônico de muitas arritmias. No entanto, os medicamentos ativos na membrana têm eficácia limitada na supressão e prevenção de arritmias atriais e ventriculares, e muitos DAAs estão associados a toxicidade significativa. A eficácia na supressão da fibrilação atrial – a arritmia sustentada mais comum na prática clínica – é de cerca de 40 a 60%, com a possível exceção da amiodarona. A morte súbita cardíaca (MSC), que causa mais de 1 milhão de mortes/ ano somente nos Estados Unidos e na Europa, é mais comumente causada por fibrilação ventricular. Atualmente, não existem DAAs disponíveis que possam reduzir de forma confiável a mortalidade associada à MSC. Embora os cardioversores desfibriladores implantáveis (CDI) reduzam a mortalidade, eles não previnem a MSC. A falta de terapias farmacológicas eficazes para fibrilação atrial e MSC está relacionada não apenas à falta de compreensão da fisiopatologia subjacente das síndromes e à heterogeneidade de ambos

os fenótipos, mas também à falha em direcionar a terapia para os mecanismos subjacentes.

Palavras-chave: Antiarrítmicos. Proarritmia. Farmacologia cardiovascular. Toxicidade de drogas. Eletrofisiologia cardíaca.

1. INTRODUÇÃO

Medicamentos antiarrítmicos (AADs) são prescritos para tratar arritmias sintomáticas ou com risco de vida, como arritmias supraventriculares e arritmias ventriculares. Embora a maioria dos AADs utilizados no tratamento de arritmias estejam disponíveis há décadas, ainda existem lacunas significativas de conhecimento na sua segurança comparativa^{1,2}. O efeito pró-arrítmico dos AADs é uma preocupação significativa no seu uso, que não foi estudado sistematicamente. Somente um número limitado de arritmias envolvendo AADs foi registrado em ensaios clínicos e relatórios^{3,4}.

Apesar do tipo de eventos pró-arrítmicos relatados em ensaios clínicos e das meta-análises diferirem entre os tratamentos de AAD, é quase improvável chegar a conclusões definitivas desses estudos sobre se um AAD tem maior probabilidade do que outro de resultar em uma maior incidência de arritmias³⁻⁵. A American Heart Association (AHA) divulgou uma declaração científica para avaliação clínica de arritmias induzidas por medicamentos, que não se concentrou sistematicamente na incidência de muitas arritmias gerais e específicas induzidas por AAD⁶.

Além disso, foi relatado que a interação medicamentosa (IM) afeta a segurança do uso de AAD, resultando em arritmias novas ou recorrentes e outros eventos adversos. Foi relatado que o uso concomitante de amiodarona com sofosbuvir causa casos graves de bradicardia, o que pode ser decorrente de tratamentos à base de sofosbuvir, que deslocam a amiodarona das proteínas de ligação plasmática e potencializam os efeitos bradicárdicos da amiodarona⁷.

Relatos de casos, por sua vez, sugerem que a administração concomitante de flecainida com inibidores do CYP2D6, como venlafaxina e citalopram, é capaz de causar arritmias graves. Ainda não está claro se alterações subsequentes nas concentrações plasmáticas de AAD devido à interação medicamentosa, em comparação com monoterapias com AAD, podem aumentar o relato de arritmias. A relação geral entre AADs e arritmias, fatores relacionados à morte, espectros de sinais potenciais, assim como

informações clínicas de arritmias relacionadas à AAD também permanecem desconhecidas⁸.

2. HISTÓRIA DOS MEDICAMENTOS ANTIARRÍTMICOS E SUAS LIMITAÇÕES

Os medicamentos antiarrítmicos foram inicialmente desenvolvidos em modelos de animais inteiros, por meio da triagem de seus efeitos na eletrofisiologia cardíaca normal. Porém, décadas se passaram antes do uso inicial de AADs mais antigos em humanos e da definição de seus mecanismos moleculares de ação. Os AADs são parcialmente eficazes e têm muitos efeitos adversos. O mais importante deles é o potencial de gerar novas arritmias potencialmente fatais (pró-arritmia). A crescente valorização das arritmias ventriculares como um marcador de doença cardíaca subjacente e, portanto, um alvo potencial para medicamentos, levou ao desenvolvimento de novos AADs no final da década de 1970 e início da década de 1980. Um dos primeiros modelos animais que foi usado para rastrear atividade antiarrítmica foi o “cachorro Harris”, que apresentava atividade ectópica ventricular de frequência extremamente alta após ligadura da artéria coronária em dois estágios⁹.

Como as arritmias ventriculares são sensíveis aos bloqueadores dos canais de Na⁺, a primeira onda de novos antiarrítmicos foram medicamentos derivados de estruturas existentes e demonstraram atividade neste e em outros modelos, ou seja, principalmente bloqueadores dos canais de Na⁺. O Cardiac Arrhythmia Suppression Trial (CAST) representa um resultado marcante, não apenas para o desenvolvimento de AAD, mas para o desenvolvimento de medicamentos em geral. O CAST testou a hipótese de que a ectopia ventricular após infarto do miocárdio (IM) é um fator de risco para morte súbita cardíaca (MSC), sendo sua supressão capaz de reduzir a incidência de MSC⁹.

A mortalidade entre os pacientes randomizados para supressão ectópica ventricular com encainida ou flecainida no CAST foi aproximadamente 3 vezes maior do que a de pacientes randomizados para receber o placebo. Também destacou a importância de um ensaio randomizado, controlado por placebo, com um desfecho primário único, como a morte, em oposição a um desfecho substituto, como a supressão do batimento ectópico, com o objetivo de determinar se um medicamento é benéfico ou não. Os medicamentos testados no CAST se revelaram potentes agentes bloqueadores dos canais de Na⁺⁹.

Para pesquisadores interessados em mecanismos de arritmia, o resultado do CAST forneceu um forte impulso para trabalhos futuros que definiram a forma como a perda da função do canal de Na⁺ era arritmogênica. Considera-se que o bloqueio dos canais de Na⁺ aumenta o risco de MSC ao retardar a condução e/ou aumentar a heterogeneidade da repolarização, podendo ambos ser arritmogênicos, principalmente em corações doentes. Várias linhas de evidência agora apoiam a hipótese de que a perda da corrente de Na⁺ (I_{Na}) retarda a condução cardíaca e pode ser arritmogênica. Essa perda pode ser estrutural – a exemplo de mutações no gene SCN5A do canal de Na⁺ cardíaco levando à perda do pico de I_{Na} –, farmacológica ou refletir a ativação de sistemas de segundos mensageiros. Nesse último caso, foi relatado que a ativação da proteína quinase A (PKA) aumenta o pico de I_{Na}, em parte devido ao tráfico alterado, enquanto a ativação da proteína quinase C diminui o pico de I_{Na}¹⁰.

O desenvolvimento de medicamentos bloqueadores dos canais de Na⁺ foi rapidamente interrompido após o CAST, sendo substituídos pelos agentes prolongadores do intervalo QT. Assim como a procainamida e a lidocaína – considerados o ponto de partida estrutural para uma série de moléculas bloqueadoras dos canais de Na⁺ – 2 compostos com propriedades proeminentes de prolongamento do potencial de ação se tornaram conhecidos: o N-acetil procainamida (NAPA) e o sotalol. Esses compostos também não bloqueiam o canal de Na⁺ e deram origem a uma geração de medicamentos prolongadores do intervalo QT: d-sotalol, dofetilida, almocalan, sematilide, entre outros. O ensaio de triagem para desenvolver esses agentes geralmente dependia da duração do seu potencial de ação no músculo papilar de uma cobaia e, como acontece com os bloqueadores dos canais de Na⁺ mais recentes, esses compostos não foram sintetizados para interagir com um alvo molecular específico predefinido¹¹.

Porém, estudos posteriores identificaram o bloqueio de uma corrente de K⁺ específica, denominada IKr – componente rápido da corrente de K⁺ retificadora retardada cardíaca –, como o principal mecanismo subjacente ao prolongamento do intervalo QT pelos AADs. A IKr é codificada por KCNH2 e seu bloqueio gera o risco de prolongamento acentuado do intervalo QT e de uma forma distinta de taquicardia ventricular polimórfica, conhecida como Torsades de Pointes (TdP). Na realidade, os AADs bloqueadores dos canais de K⁺ foram testados em ensaios semelhantes aos do CAST e não preveniram mais mortes do que o placebo. Além disso, o mesmo mecanismo está subjacente ao desenvolvimento de TdP em resposta a medicamentos

não cardiovasculares, como certos anti-histamínicos, antibióticos e antipsicóticos¹¹.

3. CLASSIFICAÇÃO DE MEDICAMENTOS ANTIARRÍTMICOS

Os primeiros esquemas de classificação de AADs eram baseados em eficácias e toxicidades compartilhadas. Alguns desses medicamentos compartilham propriedades eletrofisiológicas importantes, principalmente o bloqueio dos canais de Na⁺ ou da corrente de K⁺ IKr, que podem fornecer a base para prever ações e toxicidades compartilhadas ou de classe. O bloqueio ou aumento de outras correntes iônicas, como IKs, a corrente transitória de saída ou a corrente ativada por acetilcolina (IK-Ach) também podem contribuir com as ações clínicas dos AADs em alguns casos e geralmente não são considerados em esquemas de classificação amplos¹².

A classificação de Vaughan-Williams continua sendo o método mais popular e familiar de classificação de AADs¹². Recentemente, foi expandida para incluir AADs potenciais, enquanto AADs de classe I a IV continuam sendo a pedra angular do tratamento de distúrbios arrítmicos¹³. Outra abordagem para uma nova classificação de DAAs, chamada Sicilian Gambit, aumentou o nível de compreensão do mecanismo dos DAAs e dos parâmetros associados à vulnerabilidade às arritmias. Porém, não conseguiu obter ampla aceitação e uso clínico devido a sua complexidade¹⁴. Cada DAA conta com um mecanismo adicional de ação farmacológica além de seu principal modo de ação conhecido, conforme mostra a Tabela 1. Além disso, a interação entre DAAs e ambientes clínicos leva a uma diferença no grau de ações farmacológicas. O uso desses medicamentos sem uma compreensão detalhada de suas complexidades pode aumentar a ocorrência de reações adversas pró-arrítmicas^{14,15}.

Tabela 1. Classificação e propriedades farmacológicas dos principais DAAs¹⁵.

Class e	Medicament o	Bloqueio de canal					Bloqueio do receptor			
		Na ⁺			Ca ²⁺	K ⁺	α	β	M2	
		Rápid o	Médi o	Lent o						
I A	Disopiramida		•				⊗		○	

Class e	Medicament o	Bloqueio de canal					Bloqueio do receptor			
		Na ⁺			Ca ²⁺	K ⁺	α	β	M2	
		Rápid o	Médi o	Lent o						
	Procainamida		•			⊗				
	Quinidina		•			⊗	○		⊗	
BI	Lidocaína	○								
	Mexiletina	○								
CI	Flecainida			•						
	Propafenona			•	⊗				⊗	
III	Amiodarona	○			⊗	⊗	⊗	⊗		
	Dronedarona	○			⊗	⊗	⊗	⊗		
	Sotalol						•		•	

Legenda: A classificação dos antiarrítmicos (DAAs) segundo o sistema Vaughan-Williams e seus efeitos nos alvos de acordo com o sistema Sicilian Gambit. Os DAAs Classe I são subdivididos em três grupos de ações, caracterizadas por cinética de compensação rápida (IB), média (IA) e lenta (IC) para recuperação do bloqueio. A potência relativa é classificada como alta (círculo preenchido), moderada (círculo listrado) ou baixa (círculo aberto). α, α-adrenoceptor; β, β-adrenoceptor; M2, receptor muscarínico subtipo 2. Fonte: Dan et al¹⁵.

4. PRÓARRITMIA

A pró-arritmia é definida como a progressão de uma arritmia preexistente ou a ocorrência de uma nova arritmia resultante da terapia para controle arrítmico com medicação de concentração terapêutica e não tóxica¹⁶.

4.1 ARRITMIAS ESPECÍFICAS INDUZIDAS POR MEDICAMENTOS ANTIARRÍTMICOS

4.1.1 Bradiarritmia

Manifestação mais comum de pró-arritmia resultante do uso de DAAs, a bradiarritmia pode ser decorrente da supressão da automaticidade do nó sinoatrial ou da capacidade de condução pelo nó atrioventricular (AV) e sistema His-Purkinje. A incidência de bradiarritmia devido a DAAs é desconhecida. Infarto do miocárdio (IM) prévio e idade avançada são considerados fatores de risco para bradiarritmia em pacientes submetidos ao controle do ritmo para fibrilação atrial, que, por ter uma incidência maior em idosos, normalmente exige o uso de DAAs para controle do ritmo em pacientes com fibrilação atrial paroxística sintomática e idade avançada¹⁷.

Mesmo na ausência de evidência de disfunção preexistente do sistema de condução, pacientes podem se queixar de desmaios ou síncope após o tratamento com DAAs. Suspeita-se, com isso, que eles possam causar síndrome do nódulo sinusal ou pausa pós-taquicardia. Sendo assim, os DAAs devem ser iniciados em dose baixa combinada com acompanhamento periódico, especialmente em pacientes mais idosos. A morte cardíaca devido a bradiarritmia é rara, mas pode ocorrer Torsade de Pointes dependente de pausa. Hemorragia traumática devido à perda de consciência é outra complicação fatal¹⁷.

4.1.2 Flutter atrial com condução atrioventricular 1:1

Ocasionalmente, pode ser observado flutter atrial com condução atrioventricular (AV) 1:1 na terapia de controle de ritmo em pacientes com fibrilação atrial. DAAs classe IC muitas vezes são usados em pacientes sem doença cardíaca estrutural para tratar fibrilação atrial ou taquicardia supraventricular. Sua taxa de incidência conhecida durante o tratamento de fibrilação atrial com flecainida ou propafenona é de cerca de 3,5 a 5%¹⁵.

Os DAAs classe I inibem a despolarização da fase 0, bloqueando os canais de sódio. Essas drogas tornam a velocidade de condução lenta no coração. Quando um agente de classe I é usado para tratar flutter atrial pode ocorrer redução na duração do ciclo de flutter em pacientes com fibrilação atrial, conforme a fibrilação atrial se organiza em flutter atrial. A condução AV pelo nó AV pode ser acelerada para condução AV 1:1 devido ao prolongamento da duração do ciclo de flutter atrial. DAAs de classe IC se ligam e dissociam do canal de sódio mais lentamente do que outros DAAs de classe I¹⁸.

Portanto, a dependência do uso é uma característica farmacológica dos DAAs de classe IC, e a aceleração da condução AV pode ocorrer mais facilmente do que em outros DAAs de classe I. Além disso, o efeito bloqueador dos canais de sódio também pode atrasar a condução ventricular pelo ramo e músculo. Estudo em animais indicam que o atraso de condução devido à flecainida é mais proeminente no miocárdio ventricular do que nas fibras de Purkinje¹⁸.

Essa condução intraventricular aberrante e retardada torna o complexo QRS largo e bizarro, resultando frequentemente em um padrão difícil de distinguir da taquicardia ventricular real. Dados de um relatório consideram que a deflexão inicial do complexo QRS na derivação V6 pode ser útil para distinguir entre essas arritmias. Devido ao risco pró-arrítmico, um agente bloqueador do nó AV deve ser administrado quando se tenta utilizar DAAs para controle do ritmo em casos de fibrilação ou flutter atrial¹⁹.

4.1.3 Taquicardia ventricular monomórfica sustentada

A taquicardia ventricular (TV) monomórfica sustentada pode ocorrer como complicação de qualquer tipo de DAA. Porém, o efeito de bloqueio da condução devido aos DAAs da classe IC é a fisiopatologia mais comum da TV monomórfica pró-arrítmica. Os preditores conhecidos de TV monomórfica sustentada são disfunção sistólica do ventrículo esquerdo e histórico de controle do ritmo para taquiarritmia ventricular^{20,21}. Falk²², no entanto, relatou casos de TV sustentada relacionados ao uso de flecainida para controle do ritmo em pacientes com fibrilação atrial e função ventricular esquerda normal, enquanto Josephson²³ sugeriu que esse fenômeno era potencialmente TV reentrante, devido à condução lenta e à disparidade de refratariedade no uso de flecainida. Importante destacar que a depressão da condução dependente do uso associada a um encurtamento da refratariedade pode progredir como resultado do exercício ou uso de catecolaminas. Como resultado, a TV monomórfica sustentada poderia ser mais facilmente induzida nessas situações²³.

4.1.4 Torsades de pointes

Torsade de pointes (TdP) é uma taquiarritmia ventricular com risco de vida muito conhecida. Trata-se de TV polimórfica que ocorre no intervalo QT prolongado, apresenta características da morfologia do complexo QRS com polaridade e amplitude elétrica alternadas, e o pico do complexo QRS parece estar girando em torno da linha isoelétrica. O TdP geralmente tem vida curta. Porém, vários episódios de TdP podem resultar em fibrilação

ventricular²⁴. Entre os DAAs, os medicamentos de classe IA ou III, que bloqueiam as correntes de saída de potássio durante o período da fase 3 do potencial de ação, são comumente associados à TdP. Esses agentes levam ao prolongamento da duração do potencial de ação, especialmente o período de repolarização, e o prolongamento do intervalo QT é agravado no batimento seguinte, imediatamente após uma pausa pós-ectópica ou um longo intervalo RR^{25,26}.

Isso resulta em sobrecarga de cálcio intracelular devido à fase de platô prolongada, e o influxo aumentado de cálcio pode ter um papel relevante no mecanismo inicial da TdP, que é a atividade desencadeada pela pós-despolarização precoce²⁷. Quando outros fatores, como hipocalemia, hipomagnesemia, sexo feminino, bradicardia e insuficiência renal, são sobrepostos ao prolongamento do intervalo QT devido a DAAs, o risco de TdP aumenta. Portanto, geralmente são registrados casos de TdP em pacientes com condições de emaciação crônica que foram submetidos a tratamento em unidade de terapia intensiva, com uso frequente de diuréticos e DAAs para fibrilação atrial^{27,28}.

O risco de TdP em pacientes administrados com amiodarona, por sua vez, é relativamente baixo, apesar do grau de prolongamento do intervalo QT¹⁶. No entanto, para o sotalol, a incidência de TdP é 5% maior em doses superiores a 320 mg/dia²⁵. Isso significa que o mecanismo de prolongamento do período de repolarização pode ser mais importante do que o grau de prolongamento do intervalo QTc. Embora ainda não esteja claro, o baixo risco de TdP na amiodarona pode ser explicado por seus efeitos de bloqueio em múltiplas correntes iônicas e pelo incremento normal da dispersão do QT^{29,30}.

Além disso, a dependência reversa do uso é característica do sotalol, em contraste à amiodarona. O efeito β -bloqueador combinado com a dependência reversa do uso do sotalol pode provocar prolongamento acentuado do intervalo QT no período diastólico, especialmente durante a bradicardia, e elevar o risco de TdP. Por outro lado, o prolongamento do potencial de ação da amiodarona em frequências cardíacas normais e rápidas é semelhante, pois sua ação é menos dependente do tempo e da voltagem, ou seja, a dependência reversa do uso não é característica da amiodarona³¹.

A TdP autoterminada com síncope recorrente em pacientes administrados com quinidina para tratamento da fibrilação atrial foi relatada pela primeira vez por Selzer & Wray³², uma condição também conhecida como síncope de quinidina, que geralmente ocorre 1 a 3 horas após a última dose. A síncope com quinidina pode ser fatal e está associada a um

prolongamento significativo do intervalo QT. O prolongamento do intervalo QT pode ser agravado pela dependência reversa do uso de sua inibição da corrente externa de potássio³¹. A TdP também pode ocorrer em decorrência de uma reação idiossincrática em baixas dosagens e concentrações de quinidina²⁵. O uso de dronedarona – um DAA classe III – é outra possível causa de prolongamento do intervalo QT. Porém, o grau de prolongamento do intervalo QT é modesto com uma dose diária de 800 mg e os casos de TdP relatados são extremamente raros de acordo com os resultados de ensaios clínicos^{34,35}.

4.1.5 Fibrilação ventricular

A fibrilação ventricular (FV) durante o manejo do ritmo com DAAs foi avaliada intensivamente na década de 1980^{36,37}. A disfunção sistólica do ventrículo esquerdo foi identificada como um fator de risco para FV associada a DAA. Nesses estudos, os DAAs que provocaram FV foram agentes da classe IA, como procainamida, quinidina e disopiramida. Na atual prática clínica de tratamento da taquiarritmia, a indicação clínica dos AADs da classe IA é muito restrita³⁷.

Bloqueadores dos canais de sódio, incluindo classe IC, ajmalina e procainamida podem induzir eletrocardiografia (ECG) com padrão de Brugada em pacientes com ECG pré-tratamento normal. Um padrão de Brugada induzido por medicamentos pode ser observado com maior frequência durante o teste ergométrico, e os pacientes com essa alteração geralmente são assintomáticos. Porém, FV e morte cardíaca súbita ainda podem ocorrer. Por isso, o medicamento agressor deve ser descontinuado³⁸.

4.1.6 Interação com fatores estranhos

O risco de efeitos pró-arrítmicos dos DAAs pode ser aumentado em certos ambientes clínicos. A concentração sérica de DAAs varia de acordo com metabolismo do medicamento. Portanto, a excreção renal e/ou hepática de um medicamento específico ou numerosas interações medicamentosas podem elevar o risco de pró-arritmia. O sotalol, por exemplo, deve ser prescrito com cautela em pacientes com insuficiência renal, e o uso de lidocaína na presença de disfunção hepática grave pode elevar o risco¹⁶.

A presença concomitante de hipocalemia ou hipomagnesemia eleva o risco de TdP. A hipercalemia diminui a velocidade de condução e promove bradicardia decorrente da disfunção do nó sinoatrial e/ou nó AV. Durante uma frequência cardíaca rápida, o efeito farmacológico dos DAAs da classe IC é exagerado, devido a sua característica farmacocinética única, que é a ligação

lenta e a dissociação do canal de sódio³⁹. A dependência reversa do uso, por sua vez, é característica dos DAAs da classe IA e do sotalol. Por isso, o uso desses agentes deve ser evitado em pacientes com bradicardia avançada, para reduzir o risco de prolongamento do intervalo QT e TdP³¹. Além disso, todos os DAAs classe I devem ser evitados em pacientes com isquemia miocárdica para reduzir a mortalidade por arritmia⁴⁰.

5. RECENTES AVANÇOS NAS TERAPIAS DAAs

Já se passou mais de uma década desde que um novo DAA foi comercializado para terapia de fibrilação atrial e atualmente poucos DAAs estão em desenvolvimento. Por outro lado, existem vários desenvolvimentos promissores relacionados com novas formulações de DAA já aprovados, assim como com o reaproveitamento de medicamentos utilizados para outras indicações para o regime de terapia antiarrítmica⁴¹.

5.1 NOVAS METAS DAA

5.1.1 Canais K⁺ (SK) ativados por Ca²⁺ de pequena condutância

Canais de K⁺ (SK) ativados por Ca²⁺ de pequena condutância ganharam interesse nas últimas 2 décadas no tratamento da fibrilação atrial devido a sua aparente seletividade atrial. Embora expressos no tecido atrial e ventricular, em condições fisiológicas normais, os canais SK desempenham um papel na repolarização atrial, mas não na repolarização ventricular^{42,43}. Estudos pré-clínicos demonstraram efeitos antiarrítmicos da inibição do canal SK no término da fibrilação atrial, assim como na prevenção da reindução da arritmia decorrente do prolongamento da duração do potencial de ação e do período refratário efetivo⁴⁴⁻⁴⁷, mesmo na presença de formas relativamente avançadas de fibrilação atrial refratárias à cardioversão por DAAs, sendo atualmente aprovados e considerados bastante eficazes⁴⁷.

Estudos recentes demonstraram que a corrente SK é regulada positivamente em pacientes com fibrilação atrial persistente, ocasionada por uma regulação positiva funcional, resultante da desfosforilação da calmodulina-Thr80, dependente da fosfatase-2A e do aumento do tráfego do canal SK para o sarcolema. O encurtamento da duração do potencial de ação causado pela corrente aprimorada dos canais SK promove a reentrada e fibrilação atrial, reforçando a importância do desenvolvimento adicional de bloqueadores dos canais SK para cardioversão e manutenção de SR em pacientes com fibrilação atrial⁴⁸. Nos ensaios clínicos de Fase 1, o bloqueador dos canais SK AP30663 se mostrou seguro e bem tolerado quando

administrado por via intravenosa. Além dos efeitos colaterais relacionados ao local de infusão, que foram leves e temporários, o bloqueador induziu um prolongamento pequeno e transitório do intervalo QTc – de aproximadamente 18 ms –, sem gerar preocupações sérias⁴⁹.

A Acesion Pharma anunciou que os parâmetros de eficácia e segurança para cardioversão farmacológica avaliados no ensaio clínico de Fase 2 para AP30663 foram bem-sucedidos em pacientes com fibrilação atrial recente. Esse novo bloqueador do canal SK mostrou um efeito dose-dependente e excedeu 50% da taxa de cardioversão para SR dentro de 90 minutos do início da infusão. O estudo incluiu 63 pacientes que foram acompanhados por 30 dias. Não foram observados eventos adversos graves, incluindo arritmias ventriculares. O ensaio clínico de Fase 1 do composto de chumbo oral de 2ª geração AP31969 da Acesion Pharma, indicado para manutenção de SR, teve início em 2023⁵⁰.

5.1.2 Retificador interno ativado por acetilcolina K + bloqueadores de canal

O sistema nervoso autônomo desempenha um papel crítico na fisiopatologia da fibrilação atrial⁵¹ e a corrente K + retificadora interna dependente de acetilcolina (I K, ACh) demonstrou ser ativa durante a inibição da cafeína fosfodiesterase (cAF)^{52,53}. O I K, ACh ativo foi atribuído ao aumento da fosforilação da proteína quinase C tipo épsilon (PKC ϵ), aumento da atividade do nucleosídeo difosfato quinase B e alterações na estequiometria do canal⁵⁴⁻⁵⁶. Apesar dos efeitos antiarrítmicos promissores para a cardioversão aguda da fibrilação atrial em vários modelos animais de grande porte⁵⁷⁻⁵⁹, os efeitos clínicos dos bloqueadores I K, ACh em seres humanos ainda não foram comprovados.

5.1.3 HSY244

HSY244 é um novo DAA com mecanismo de ação não revelado. O medicamento tem sido investigado em um estudo randomizado, controlado por placebo e duplo-cego, com o objetivo de avaliar a eficácia para cardioversão de fibrilação atrial, segurança, tolerabilidade e farmacocinética em pacientes com fibrilação atrial⁴¹.

5.1.4 Bloqueador multicanal

HBI-3000 é um bloqueador multicanal investigado em um ensaio de Fase 2 para cardioversão intravenosa aguda de pacientes com fibrilação atrial recente. In vitro, o HBI-3000 mostrou efeitos inibitórios sobre I Na, peak , I

Na, late , I Ca, L e I Kr em cardiomiócitos ventriculares⁶⁰. O HBI-3000 foi bem tolerado no ensaio clínico de Fase 1 e não mostrou efeitos pró-arrítmicos, apesar das alterações no ECG dependentes da dose (QRS prolongado, duração da onda P, intervalo PR (NCT04680026).

5.2 NOVAS FORMULAÇÕES DAA

5.2.1 Flecainida

Flecainida é um bloqueador de Na + aprovado para prevenção de arritmias atriais e ventriculares e cardioversão de fibrilação atrial de início recente em pacientes sem doença cardíaca estrutural relevante conhecida⁶¹. A taxa de cardioversão da flecainida intravenosa é de 51 a 55% e a flecainida oral em altas doses está disponível como uma abordagem de comprimido no bolso para cardioversão farmacológica mais conveniente^{61,62}. Recentemente, o acetato de flecainida inalado foi desenvolvido se tornar um método de administração superior, capaz de produzir concentrações plasmáticas mais rápidas e mais altas para cardioversão farmacológica aguda do que a flecainida administrada por via oral⁶³.

Um estudo de escalonamento de dose avaliou a viabilidade, tolerabilidade e eficácia do acetato de flecainida inalado, administrado em doses de 30, 60, 90 e 120 mg para cardioversão de pacientes com fibrilação atrial de início recente. As taxas de conversão foram dependentes da dose e correlacionadas com as concentrações plasmáticas. Os pacientes que receberam a dose mais alta de flecainida que atingiram uma concentração plasmática > 200 ng / mL tiveram uma taxa de cardioversão de 50% em 90 minutos. A administração de flecainida por inalação oral pode fornecer uma alternativa segura e eficaz à cardioversão intravenosa ou de comprimido no bolso, reduzindo a necessidade de internações hospitalares de pacientes com fibrilação atrial⁶³.

5.2.2 Etripamil

O etripamil é um bloqueador de Ca 2+ tipo L – para o término da taquicardia supraventricular paroxística dependente do nó atrioventricular (TVSP) – que ainda está em desenvolvimento. O ensaio de Fase 3 do estudo Efficacy and Safety of Intranasal MSP-2017 (Etripamil) for the Conversion of PSVT to Sinus Rhythm (NODE-301) que avaliou o uso de spray nasal de 70 mg durante PSVT sustentado sistemático não atingiu o desfecho primário, que foi cardioversão em 5 horas. Porém, em alguns momentos (30 minutos, por exemplo), a cardioversão avaliada atingiu 53,7% em comparação com

34,7% com placebo⁶⁴. A administração nasal de etripamil foi avaliada como segura e bem tolerada, mas estudos adicionais são necessários para identificar opções eficazes e convenientes para cardioversão de pacientes com PSVT⁶⁵.

5.2.3 Bisoprolol

O bisoprolol é um bloqueador seletivo dos receptores β_1 , utilizado no tratamento da hipertensão. Em um estudo retrospectivo, incluindo 61 pacientes submetidos a cirurgia não cardíaca tratados com adesivos transdérmicos de bisoprolol, 77% foram cardiovertidos para ritmo sinusal dentro de 24 horas após o desenvolvimento de fibrilação atrial pós-operatória. A principal limitação foi a falta de um grupo de controle confirmando que essa alta taxa de cardioversão não se devia em parte à cardioversão espontânea em alguns pacientes⁶⁶.

Em um estudo retrospectivo sobre a diferença na fibrilação atrial pós-operatória entre bisoprolol administrado por via oral e adesivos transdérmicos em pacientes submetidos a cirurgia cardíaca, os pesquisadores observaram que apenas 24% dos pacientes tratados com adesivos transdérmicos desenvolveram fibrilação atrial, em comparação com 46% dos pacientes tratados⁶⁷. Ambos os estudos foram retrospectivos e incluíram um número relativamente baixo de pacientes, portanto ainda não foi validado se os adesivos de bisoprolol fornecem uma opção terapêutica para prevenção de fibrilação atrial pós-operatória⁶⁶⁻⁶⁷.

5.2.4 Amiodarona

A amiodarona é o DAA mais eficaz até o momento e está disponível em formulações orais e intravenosas. Embora ainda em fase pré-clínica, a aplicação epicárdica de adesivos eluidores de amiodarona é uma alternativa possivelmente benéfica para administração direcionada de medicamentos em pacientes com risco de desenvolver fibrilação atrial pós-operatória. A administração direcionada permite atingir doses terapêuticas de amiodarona localmente no tecido atrial, minimizando a exposição sistêmica ao medicamento e seus efeitos extracardíacos adversos. Em cabras, a aplicação epicárdica de adesivos eluidores de amiodarona em duas camadas resultou em aumento do período refratário efetivo e do tempo de condução, assim como na redução da vulnerabilidade à arritmia atrial induzida por estimulação de explosão até 28 dias após a implantação dos adesivos⁶⁸.

5.3 REAPROVEITAMENTO DE AGENTES APROVADOS

5.3.1 Doxapram

Os canais K⁺ de dois poros ou canais K_{2P} estão entre os alvos terapêuticos descobertos mais recentemente para fibrilação atrial. Os canais K_{2P} são uma grande família de canais K⁺ responsáveis por uma corrente de vazamento instantânea e não inativadora⁶⁹. Os canais TASK-1 (K_{2P} 3.1) são expressos no tecido atrial e parecem ser regulados positivamente tanto na expressão quanto na função em pacientes com fibrilação atrial^{70,71}. Isso os torna um alvo seletivo atrial interessante na terapia de fibrilação atrial⁷².

O doxapram é um potente inibidor da TASK-1, geralmente usado como estimulante respiratório em pacientes com insuficiência ventilatória moderada a grave e em pacientes com doença pulmonar obstrutiva crônica⁷². Porém, é raramente administrado nessas condições, devido ao desenvolvimento de outras abordagens farmacológicas. Estudos pré-clínicos mostraram seu potencial antiarrítmico em porcos⁷³. Atualmente, o medicamento está sendo investigado para cardioversão de fibrilação atrial não valvular paroxística ou persistente em pacientes no ritmo DOxapram Conversion TO Sinus (DOCTOS-Trial).

5.3.2 Toxina botulínica A

A toxina botulínica A é uma neurotoxina que reduz a liberação excitotóxica de acetilcolina das terminações nervosas, sendo comumente usada para tratamentos cosméticos, mas também para indicações médicas, como condições neurológicas e distúrbios da bexiga. Ensaios clínicos investigaram o potencial antiarrítmico das injeções de toxina botulínica A nas almofadas de gordura enriquecidas com plexos ganglionares durante cirurgia de coração aberto para prevenção de fibrilação atrial pós-operatória⁷⁴. Embora os dois primeiros grandes ensaios clínicos randomizados tenham registrado um risco relativo reduzido e uma diferença absoluta na ocorrência de fibrilação atrial pós-operatória^{75,76}, apenas um dos estudos demonstrou uma diferença significativa entre as injeções de toxina botulínica A e o placebo⁷⁵⁻⁷⁸.

O ensaio de Fase 2 que investiga a toxina botulínica tipo A (AGN-151607) para a prevenção de fibrilação atrial pós-operatória em pacientes submetidos a cirurgia cardíaca de tórax aberto não encontrou diferenças na prevalência de fibrilação atrial pós-operatória após injeção de AGN-151607⁷⁹. Em uma análise de subgrupo, foram encontradas taxas mais baixas de

fibrilação atrial pós-operatória e reinternação em pacientes com mais de 65 anos de idade, submetidos à cirurgia de revascularização do miocárdio⁸⁰.

É importante mencionar que a toxina botulínica A não só chama a atenção para a prevenção da fibrilação atrial pós-operatória, mas também por ser indicada para a prevenção de arritmias ventriculares pós-infarto do miocárdio. Dados de um estudo pré-clínico indicaram que a injeção de toxina botulínica A no gânglio estrelado esquerdo em um modelo canino de infarto crônico do miocárdio levou à inibição da função do gânglio estrelado esquerdo, melhorando a variabilidade da frequência cardíaca e aliviando o remodelamento ventricular, além de otimizar a função cardíaca e prevenir arritmias ventriculares 30 dias após a indução do infarto do miocárdio. A injeção percutânea de toxina botulínica guiada por ultrassom não é invasiva e, portanto, constitui uma abordagem clinicamente relevante⁸¹.

5.3.3 Colchicina

A colchicina é um medicamento bem conhecido, usado há décadas no tratamento de gota e febre familiar do Mediterrâneo⁸². Devido às suas propriedades de interrupção dos microtúbulos, a colchicina é capaz de inibir a montagem e ativação do inflamassoma NLRP3^{83,84}. Foi demonstrado que sua administração em baixas doses é segura, sendo indicada para casos de aterosclerose, pericardite, insuficiência cardíaca e infarto do miocárdio⁸⁵. Além disso, é usada clinicamente como um DAA e foi especificamente testada para a prevenção de fibrilação atrial após cirurgia de coração aberto e ablação por cateter. Embora alguns ensaios tenham demonstrado resultados positivos^{86,87}, outros não foram capazes de reproduzir esses resultados^{88,89}.

5.3.4 Metformina

A metformina é um ativador de quinase ativado por monofosfato de 5'adenosina amplamente utilizado como medicamento antidiabético oral⁹⁰. Estudos observacionais consideram que o uso de metformina está associado a um menor risco de fibrilação atrial em comparação a outros antidiabéticos orais, como sulfonilureias⁹¹. Em um modelo de camundongo com fibrose pulmonar induzida por bleomicina, as propriedades antifibróticas da metformina foram demonstradas, porém não se sabe se os mesmos efeitos se aplicam à fibrose cardíaca⁹². A metformina foi incluída em uma análise de medicina de rede baseada em transcriptômica de assinaturas genéticas de medicamentos e análise funcional em cardiomiócitos derivados de células-tronco pluripotentes indutíveis humanas, identificados como candidatos

promissores para terapia de fibrilação atrial, reduzindo o risco de fibrilação atrial em comparação com a terapia antidiabética padrão^{93,94}.

5.3.5 Canacinumabe

Evidências sugerem o papel importante para a inflamação na fibrilação atrial. Biomarcadores inflamatórios séricos se correlacionam com baixas voltagens atriais em pacientes acometido⁹⁵. A infecção por Covid-19 causa fibrilação atrial⁹⁶, sendo um fator de risco para eventos cardiovasculares adversos importantes em pacientes infectados pelo SARS-CoV-2⁹⁷. Um alvo anti-inflamatório promissor é o complexo proteico multimérico, inflamassoma NLRP3 (proteína 3 contendo domínio NACHT, LRR e PYD). A ativação aprimorada do inflamassoma NLRP3 específico de cardiomiócitos foi relatada recentemente em pacientes com fibrilação atrial⁹⁹ e também nos que desenvolvem fibrilação atrial pós-operatória⁹⁸, fato que estabeleceu o inflamassoma NLRP3 como um novo alvo potencial para fibrilação atrial^{99,100}.

Atualmente não há medicamentos inibidores do inflamassoma NLRP3 em desenvolvimento para prevenção da fibrilação atrial. Porém, os efeitos a jusante da ativação do NLRP3 podem ser direcionados. O canacinumabe é um anticorpo monoclonal IL-1 β que reduziu eventos cardíacos graves em pacientes com aterosclerose no estudo The Canakinumab Anti-Inflammatory Thrombosis Outcome Study (CANTOS)¹⁰¹.

Seus efeitos na fibrilação atrial foram investigados no ensaio clínico CONVERT-AF, que avaliou a taxa de recorrência de fibrilação atrial após cardioversão elétrica de pacientes com fibrilação atrial persistente, tratados com canacinumabe ou placebo. A recorrência de fibrilação atrial aos 6 meses foi de 77% no grupo placebo e 36% no grupo canacinumabe, mas isso não alcançou significância estatística convencional, provavelmente devido ao tamanho muito pequeno da amostra da população do estudo¹⁰².

5.3.6 Inibidores do cotransportador de glicose de sódio (SGLTi)

Considera-se que os inibidores do cotransportador de glicose de sódio (SGLTi) reduzem os resultados cardiovasculares, incluindo a mortalidade. Uma meta-análise incluindo 31 ensaios e 75.279 participantes revelou um risco moderadamente menor de eventos totais e graves associados à fibrilação atrial com SGLTi e um menor risco de hospitalização por insuficiência cardíaca e mortes relacionadas a doenças cardiovasculares^{103,104}.

Estudos pré-clínicos, por sua vez, demonstraram um efeito direto do SGLT2i nos cardiomiócitos. Um estudo utilizando camundongos com insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada demonstrou que a empagliflozina SGLT2i reduz a corrente tardia de Na⁺ e previne o prolongamento do potencial de ação pró-arrítmico¹⁰⁵. Atualmente, seis ensaios clínicos em andamento investigam o efeito do SGLT2i em pacientes com fibrilação atrial persistente, fibrilação atrial e diabetes mellitus tipo 2 ou em pacientes submetidos à terapia de ablação por cateter para investigar a recorrência de fibrilação atrial.

5.3.7 Inibidor do receptor de angiotensina-nepirilina (ARNI)

Os inibidores do receptor da angiotensina-nepirilina (ARNIs), como a combinação de sacubitril e valsartan, parecem ter efeitos benéficos nas arritmias atriais e ventriculares, segundo os resultados obtidos em vários estudos¹⁰⁶. Embora alguns deles apontem para uma carga reduzida e recorrência de arritmias atriais em pacientes com insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida (ICFEr)^{107,108}, outros não registraram esse efeito^{109,110}. Porém, esses estudos não se concentraram na monitorização do ritmo, razão pela qual a carga da fibrilação atrial pode ser subestimada.

Estudos que mostram uma remodelação cardíaca revertida pelo tratamento com sacubitril/valsartan em termos de aumento da fração de ejeção ventricular esquerda (FEVE) e outras medidas funcionais ventriculares relataram uma menor incidência de arritmias ventriculares e morte cardíaca súbita¹¹¹⁻¹¹³. Estudos pré-clínicos demonstraram que sacubitril/valsartan pode reverter a redução da corrente de Ca²⁺ tipo L, o encurtamento do período refratário efetivo (ERP) atrial e ventricular, assim como a fibrose no cenário de fibrilação atrial induzida por estimulação atrial em um modelo de coelho¹⁰⁶. Juntos, esses dados sugerem que o ARNI pode reverter suficientemente o remodelamento cardíaco para mostrar eficácia antiarrítmica, sendo necessários mais estudos prospectivos para testar e validar o potencial antiarrítmico do ARNI em diferentes populações de pacientes.

REFERÊNCIAS

1. Viskin S, Chorin E, Viskin D, Hochstadt A, Halkin A, Tovia-Brodie O, et al. Quinidine-responsive polymorphic ventricular tachycardia in patients with coronary heart disease. *Circulation*. 2019;139(20):2304–2314.
2. Al-Khatib SM, Stevenson WG, Ackerman MJ, Bryant WJ, Callans DJ, Curtis AB, et al. 2018 AHA/ACC/HRS guideline for management of patients with

ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death: Executive summary: A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society. *Heart Rhythm*. 2018;15(10):e190–e252.

3. Hindricks G, Potpara T, Dagres N, Arbelo E, Bax JJ, Blomstrom-Lundqvist C, et al. 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS): The Task Force for the diagnosis and management of atrial fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association (EHRA) of the ESC. *Eur Heart J*. 2021;42(5):373–498.

4. Wharton JM, Piccini JP, Koren A, Huse S, Ronk CJ. Comparative safety and effectiveness of sotalol versus dronedarone after catheter ablation for atrial fibrillation. *J Am Heart Assoc*. 2022;11(3):e020506.

5. Singh JP, Blomstrom-Lundqvist C, Turakhia MP, Camm AJ, Fazeli MS, Kreidieh B, et al. Dronedarone versus sotalol in patients with atrial fibrillation: A systematic literature review and network meta-analysis. *Clin Cardiol*. 2023;24011.

6. Tisdale JE, Chung MK, Campbell KB, Hammadah M, Joglar JA, Leclerc J, et al. Drug-induced arrhythmias: A scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2020;142(15):e214–e233.

7. Mar PL, Horbal P, Chung MK, Dukes JW, Ezekowitz M, Lakkireddy D, et al. Drug interactions affecting antiarrhythmic drug use. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2022;15(5):e007955.

8. Rajpurohit N, Aryal SR, Khan MA, Stys AT, Stys TP. Propafenone associated severe central nervous system and cardiovascular toxicity due to mirtazapine: A case of severe drug interaction. *S D Med*. 2014;67(4):137–139.

9. The Cardiac Arrhythmia Suppression Trial (CAST) Investigators. Preliminary report effect of encainide and flecainide on mortality in a randomized trial of arrhythmia suppression after myocardial infarction. *N Engl J Med*. 1989;321:406–412.

10. Murray KT, Hu NN, Daw JR, et al. Functional effects of protein kinase C activation on the human cardiac Na⁺channel. *Circ Res*. 1997;80:370–376.

11. Kannankeril P, Roden DM, Darbar D. Drug-induced long QT syndrome. *Pharmacol Rev*. 2010;62:760–781.

12. Vaughan Williams EM. A classification of antiarrhythmic actions reassessed after a decade of new drugs. *J Clin Pharmacol* 1984;24:129–47.

13. Lei M, Wu L, Terrar DA, Huang CL. Modernized classification of cardiac antiarrhythmic drugs. *Circulation* 2018;138:1879–96.

14. Task Force of the Working Group on Arrhythmias of the European Society of Cardiology. The Sicilian gambit: a new approach to the classification of antiarrhythmic drugs based on their actions on arrhythmogenic mechanisms. *Circulation* 1991;84:1831–51.
15. Dan GA, Martinez-Rubio A, Agewall S, Boriani G, Borggrefe M, Gaita F, et al. Antiarrhythmic drugs-clinical use and clinical decision making: a consensus document from the European Heart Rhythm Association (EHRA) and European Society of Cardiology (ESC) Working Group on Cardiovascular Pharmacology, endorsed by the Heart Rhythm Society (HRS), Asia-Pacific Heart Rhythm Society (APHRS) and International Society of Cardiovascular Pharmacotherapy (ISCP). *Europace* 2018;20:731–732.
16. Friedman PL, Stevenson WG. Proarrhythmia. *Am J Cardiol* 1998;82(8A):50N–58N.
17. Maisel WH, Kuntz KM, Reimold SC, Lee TH, Antman EM, Friedman PL, et al. Risk of initiating antiarrhythmic drug therapy for atrial fibrillation in patients admitted to a university hospital. *Ann Intern Med* 1997;127:281–4.
18. Hondeghem LM, Katzung BG. Antiarrhythmic agents: the modulated receptor mechanism of action of sodium and calcium channel-blocking drugs. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 1984;24:387–423.
18. Ikeda N, Singh BN, Davis LD, Hauswirth O. Effects of flecainide on the electrophysiologic properties of isolated canine and rabbit myocardial fibers. *J Am Coll Cardiol* 1985;5(2):303–10.
19. Kim M, Kwon CH, Lee JH, Hwang KW, Choi HO, Kim YG, et al. Right bundle branch block-type wide QRS complex tachycardia with a reversed R/S complex in lead V6: development and validation of electrocardiographic differentiation criteria. *Heart Rhythm* 2021;18:181–8.
20. Morganroth J. Risk factors for the development of proarrhythmic events. *Am J Cardiol* 1987;59:32E–37E.
21. Stanton MS, Prystowsky EN, Fineberg NS, Miles WM, Zipes DP, Heger JJ. Arrhythmogenic effects of antiarrhythmic drugs: a study of 506 patients treated for ventricular tachycardia or fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 1989;14:209–17.
22. Falk RH. Flecainide-induced ventricular tachycardia and fibrillation in patients treated for atrial fibrillation. *Ann Intern Med* 1989;111:107–11.
23. Josephson ME. Antiarrhythmic agents and the danger of proarrhythmic events. *Ann Intern Med* 1989;111:101–3.
24. Passman R, Kadish A. Polymorphic ventricular tachycardia, long Q-T syndrome, and torsades de pointes. *Med Clin North Am* 2001;85:321–41.
25. Roden DM. Risks and benefits of antiarrhythmic therapy. *N Engl J Med* 1994;331:785–91.

26. Kay GN, Plumb VJ, Arciniegas JG, Henthorn RW, Waldo AL. Torsade de pointes: the long-short initiating sequence and other clinical features: observations in 32 patients. *J Am Coll Cardiol* 1983;2:806–17.
27. Jackman WM, Friday KJ, Anderson JL, Aliot EM, Clark M, Lazzara R. The long QT syndromes: a critical review, new clinical observations and a unifying hypothesis. *Prog Cardiovasc Dis* 1988;31:115–72.
28. Makkar RR, Fromm BS, Steinman RT, Meissner MD, Lehmann MH. Female gender as a risk factor for torsades de pointes associated with cardiovascular drugs. *JAMA* 1993;270:2590–7.
29. Meierhenrich R, Helguera ME, Kidwell GA, Tebbe U. Influence of amiodarone on QT dispersion in patients with life-threatening ventricular arrhythmias and clinical outcome. *Int J Cardiol* 1997;60:289–94.
30. Grimm W, Steder U, Menz V, Hoffmann J, Maisch B. Effect of amiodarone on QT dispersion in the 12-lead standard electrocardiogram and its significance for subsequent arrhythmic events. *Clin Cardiol* 1997;20:107–10.
31. Hondeghem LM, Snyders DJ. Class III antiarrhythmic agents have a lot of potential but a long way to go: reduced effectiveness and dangers of reverse use dependence. *Circulation* 1990;81:686–90.
32. Selzer A, Wray HW. Quinidine syncope: paroxysmal ventricular fibrillation occurring during treatment of chronic atrial arrhythmias. *Circulation* 1964;30:17–26.
33. Touboul P, Brugada J, Capucci A, Crijns HJ, Edvardsson N, Hohnloser SH. Dronedarone for prevention of atrial fibrillation: a dose-ranging study. *Eur Heart J* 2003;24:1481–7.
34. Hohnloser SH, Crijns HJ, van Eickels M, Gaudin C, Page RL, Torp-Pedersen C, et al. Effect of dronedarone on cardiovascular events in atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2009;360:668–78.
35. Le Heuzey JY, De Ferrari GM, Radzik D, Santini M, Zhu J, Davy JM. A short-term, randomized, double-blind, parallel-group study to evaluate the efficacy and safety of dronedarone versus amiodarone in patients with persistent atrial fibrillation: the DIONYSOS study. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2010;21:597–605.
36. Ruskin JN, McGovern B, Garan H, DiMarco JP, Kelly E. Antiarrhythmic drugs: a possible cause of out-of-hospital cardiac arrest. *N Engl J Med* 1983;309:1302–6.
37. Minardo JD, Heger JJ, Miles WM, Zipes DP, Prystowsky EN. Clinical characteristics of patients with ventricular fibrillation during antiarrhythmic drug therapy. *N Engl J Med* 1988;319:257–62.

38. Tisdale JE, Chung MK, Campbell KB, Hammadah M, Joglar JA, Leclerc J, et al. Drug-induced arrhythmias: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation* 2020;142:e214–33.
39. Barekattain A, Razavi M. Antiarrhythmic therapy in atrial fibrillation: indications, guidelines, and safety. *Tex Heart Inst J* 2012;39:532–4.
40. Echt DS, Liebson PR, Mitchell LB, Peters RW, Obias-Manno D, Barker AH, et al. Mortality and morbidity in patients receiving encainide, flecainide, or placebo: the Cardiac Arrhythmia Suppression Trial. *N Engl J Med* 1991;324:781–8.
41. Nattel S, Sager PT, Hüser J, Heijman J, Dobrev D. Why translation from basic discoveries to clinical applications is so difficult for atrial fibrillation and possible approaches to improving it. *Cardiovasc Res.* 2021;117(7):1616–31.
42. Skibsbye L, Poulet C, Diness JG, Bentzen BH, Yuan L, Kappert U, et al. Small-conductance calcium-activated potassium (SK) channels contribute to action potential repolarization in human atria. *Cardiovasc Res.* 2014;103(1):156–67.
43. Darkow E, Nguyen TT, Stolina M, Kari FA, Schmidt C, Wiedmann F, et al. Small conductance Ca²⁺- activated K⁺ (SK) channel mRNA expression in human atrial and ventricular tissue: comparison between donor, atrial fibrillation and heart failure tissue. *Front Physiol.* 2021;12: 650964.
44. Gatta G, Sobota V, Citerni C, Diness JG, Sørensen US, Jespersen T, et al. Effective termination of atrial fibrillation by SK channel inhibition is associated with a sudden organization of fibrillatory conduction. *Europace.* 2021;23(11):1847–59.
45. Fenner MF, Gatta G, Sattler S, Kuiper M, Hesselkilde EM, Adler DMT, et al. Inhibition of small-conductance calcium-activated potassium current (IK_{Ca}) leads to differential atrial electrophysiological effects in a Horse Model of persistent atrial fibrillation. *Front Physiol.* 2021;12: 614483.
46. Saljic A, Soattin L, Trachsel DS, Boddum K, Jespersen T. In vivo knockdown of SK3 channels using antisense oligonucleotides protects against atrial fibrillation in rats. *J Mol Cell Cardiol.* 2020;147:18–26.
47. Diness JG, Skibsbye L, Simó-Vicens R, Santos JL, Lundegaard P, Citerni C, et al. Termination of vernakalant-resistant atrial fibrillation by inhibition of small-conductance Ca²⁺- activated K⁺ channels in pigs. *Circ Arrhythm Electrophysiol.* 2017;10(10):e005125.
48. Heijman J, Zhou X, Morotti S, Molina CE, Abu-Taha IH, Tekook M, et al. Enhanced Ca²⁺- dependent SK-channel gating and membrane trafficking in human atrial fibrillation. *Circ Res.* 2023;132(9):e116–33.
49. Gal P, Klaassen ES, Bergmann KR, Saghari M, Burggraaf J, Kemme MJB, et al. First clinical study with AP30663—a KCa₂ channel inhibitor in

development for conversion of atrial fibrillation. *Clin Transl Sci.* 2020;13(6):1336–44.

50. Acesion. Positive phase 2 data from atrial fibrillation clinical trial—primary endpoint met 2023. Available from: <https://www.acesionpharm.com/post/positive-phase-2-data-from-atrial-fibrillation-clinical-trial-primary-endpoint-met>.

51. Linz D, Elliott AD, Hohl M, Malik V, Schotten U, Dobrev D, et al. Role of autonomic nervous system in atrial fibrillation. *Int J Cardiol.* 2019;287:181–8.

52. Dobrev D, Friedrich A, Voigt N, Jost N, Wettwer E, Christ T, et al. The G protein-gated potassium current IK_{ACh} is constitutively active in patients with chronic atrial fibrillation. *Circulation.* 2005;112(24):3697–706.

53. Voigt N, Maguy A, Yeh YH, Qi X, Ravens U, Dobrev D, et al. Changes in IK_{ACh} single-channel activity with atrial tachycardia remodelling in canine atrial cardiomyocytes. *Cardiovasc Res.* 2008;77(1):35–43.

54. Makary S, Voigt N, Maguy A, Wakili R, Nishida K, Harada M, et al. Differential protein kinase C isoform regulation and increased constitutive activity of acetylcholine-regulated potassium channels in atrial remodeling. *Circ Res.* 2011;109(9):1031–43.

55. Voigt N, Friedrich A, Bock M, Wettwer E, Christ T, Knaut M, et al. Differential phosphorylation-dependent regulation of constitutively active and muscarinic receptor-activated IK_{ACh} channels in patients with chronic atrial fibrillation. *Cardiovasc Res.* 2007;74(3):426–37.

56. Voigt N, Heijman J, Trausch A, Mintert-Jancke E, Pott L, Ravens U, et al. Impaired Na⁺-dependent regulation of acetylcholine activated inward-rectifier K⁺ current modulates action potential rate dependence in patients with chronic atrial fibrillation. *J Mol Cell Cardiol.* 2013;61:142–52.

57. Walfridsson H, Anfinson OG, Berggren A, Frison L, Jensen S, Linhardt G, et al. Is the acetylcholine-regulated inwardly rectifying potassium current a viable antiarrhythmic target? Translational discrepancies of AZD2927 and A7071 in dogs and humans. *Europace.* 2015;17(3):473–82.

58. Sobota V, Gatta G, van Hunnik A, van Tuijn I, Kuiper M, Milnes J, et al. The acetylcholine-activated potassium current inhibitor XAF-1407 terminates persistent atrial fibrillation in goats. *Front Pharmacol.* 2020;11: 608410.

59. Fenner MF, Carstensen H, Dalgas Nissen S, Melis Hesselkilde E, Scott Lunddahl C, Adler Hess Jensen M, et al. Effect of selective IK_{ACh} inhibition by XAF-1407 in an equine model of tachypacing-induced persistent atrial fibrillation. *Br J Pharmacol.* 2020;177(16):3778–94.

60. Guo D, Liu Q, Liu T, Elliott G, Gingras M, Kowey PR, et al. Electrophysiological properties of HBI-3000: a new antiarrhythmic agent with

multiple-channel blocking properties in human ventricular myocytes. *J Cardiovasc Pharmacol.* 2011;57(1):79–85.

61. Hindricks G, Potpara T, Dagres N, Arbelo E, Bax JJ, Blomström-Lundqvist C, et al. 2020 ESC guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS): the Task Force for the diagnosis and management of atrial fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC) developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association (EHRA) of the ESC. *Eur Heart J.* 2021;42(5):373–498.

62. Crijns HJ, Weijs B, Fairley AM, Lewalter T, Maggioni AP, Martín A, et al. Contemporary real life cardioversion of atrial fibrillation: results from the multinational RHYTHM-AF study. *Int J Cardiol.* 2014;172(3):588–94.

63. Crijns H, Elvan A, Al-Windy N, Tuininga YS, Badings E, Aksoy I, et al. Open-label, multicenter study of flecainide acetate oral inhalation solution for acute conversion of recent-onset, symptomatic atrial fibrillation to sinus rhythm. *Circ Arrhythm Electrophysiol.* 2022;15(3): e010204.

64. Stambler BS, Plat F, Sager PT, Shardonofsky S, Wight D, Potvin D, et al. First randomized, multicenter, placebo-controlled study of self-administered intranasal etripamil for acute conversion of spontaneous paroxysmal supraventricular tachycardia (NODE-301). *Circ Arrhythm Electrophysiol.* 2022;15(12): e010915.

65. Stambler BS, Dorian P, Sager PT, Wight D, Douville P, Potvin D, et al. Etripamil nasal spray for rapid conversion of supraventricular tachycardia to sinus rhythm. *J Am Coll Cardiol.* 2018;72(5):489–97.

66. Yasui T, Oka T, Shioyama W, Oboshi M, Fujita M. Bisoprolol transdermal patch treatment for patients with atrial fibrillation after noncardiac surgery: a single-center retrospective study of 61 patients. *SAGE Open Med.* 2020;8:2050312120907817.

67. Okamura H, Arakawa M, Miyagawa A, Adachi H. Incidence of postoperative atrial fibrillation in transdermal β -blocker patch users is lower than that in oral β -blocker users after cardiac and/or thoracic aortic surgery. *Gen Thorac Cardiovasc Surg.* 2019;67(12):1007–13.

68. Bolderman RW, Bruin P, Hermans JJ, Boerakker MJ, Dias AA, van der Veen FH, et al. Atrium-targeted drug delivery through an amiodarone-eluting bilayered patch. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2010;140(4):904–10.

69. Goldstein SA, Bayliss DA, Kim D, Lesage F, Plant LD, Rajan S. International Union of Pharmacology. LV. Nomenclature and molecular relationships of two-P potassium channels. *Pharmacol Rev.* 2005;57(4):527–40.

70. Schmidt C, Wiedmann F, Voigt N, Zhou XB, Heijman J, Lang S, et al. Upregulation of K2P3.1 K⁺ current causes action potential shortening in patients with chronic atrial fibrillation. *Circulation*. 2015;132(2):82–92.
71. Schmidt C, Wiedmann F, Zhou XB, Heijman J, Voigt N, Ratte A, et al. Inverse remodelling of K2P3.1 K⁺ channel expression and action potential duration in left ventricular dysfunction and atrial fibrillation: implications for patient-specific antiarrhythmic drug therapy. *Eur Heart J*. 2017;38(22):1764–74.
72. Kraft M, Büscher A, Wiedmann F, L’Hoste Y, Haefeli WE, Frey N, et al. Current drug treatment strategies for atrial fibrillation and TASK-1 inhibition as an emerging novel therapy option. *Front Pharmacol*. 2021;12: 638445.
73. Wiedmann F, Beyersdorf C, Zhou XB, Kraft M, Paasche A, Jávorszky N, et al. Treatment of atrial fibrillation with doxapram: TASK-1 potassium channel inhibition as a novel pharmacological strategy. *Cardiovasc Res*. 2022;118(7):1728–41.
74. Saljic A, Hansen MEH, Dobrev D. Botulinum toxin for prevention of post-operative atrial fibrillation. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol*. 2023;396(3):385–8.
75. Pokushalov E, Kozlov B, Romanov A, Strelnikov A, Bayramova S, Sergeevichev D, et al. Botulinum toxin injection in epicardial fat pads can prevent recurrences of atrial fibrillation after cardiac surgery: results of a randomized pilot study. *J Am Coll Cardiol*. 2014;64(6):628–9.
76. Waldron NH, Cooter M, Haney JC, Schroder JN, Gaca JG, Lin SS, et al. Temporary autonomic modulation with botulinum toxin type A to reduce atrial fibrillation after cardiac surgery. *Heart Rhythm*. 2019;16(2):178–84.
77. Pokushalov E, Kozlov B, Romanov A, Strelnikov A, Bayramova S, Sergeevichev D, et al. Long-term suppression of atrial fibrillation by botulinum toxin injection into epicardial fat pads in patients undergoing cardiac surgery: one-year follow up of a randomized pilot study. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2015;8(6):1334–41.
78. Romanov A, Pokushalov E, Ponomarev D, Bayramova S, Shabanov V, Losik D, et al. Long-term suppression of atrial fibrillation by botulinum toxin injection into epicardial fat pads in patients undergoing cardiac surgery: three-year follow-up of a randomized study. *Heart Rhythm*. 2019;16(2):172–7.
79. Piccini JP, Ahlsson A, Dorian P, Gillinov MA, Kowey PR, Mack MJ, et al. Design and rationale of a phase 2 study of neurotoxin (botulinum toxin type A) for the PreVention of Post-Operative Atrial Fibrillation—the NOVA study. *Am Heart J*. 2022;245:51–9.
80. Abbvie. AbbVie announces late-breaking results from phase 2 exploratory NOVA trial of novel investigational neurotoxin AGN-151607 for the prevention of postoperative atrial fibrillation in cardiac surgery patients 2022. Available

from: <https://cardiology.novus.org/nova-no-significant-difference-in-rate-of-post-op-af-with-botulinum-toxin-vs-placebo/>.

81. Zhang S, Wang M, Jiao L, Liu C, Chen H, Zhou L, et al. Ultrasound-guided injection of botulinum toxin type A blocks cardiac sympathetic ganglion to improve cardiac remodeling in a large animal model of chronic myocardial infarction. *Heart Rhythm*. 2022;19(12):2095–104.

82. Molad Y. Update on colchicine and its mechanism of action. *Curr Rheumatol Rep*. 2002;4(3):252–6.

83. Li N, Brundel B. Inflammasomes and proteostasis: novel molecular mechanisms associated with atrial fibrillation. *Circ Res*. 2020;127(1):73–90.

84. Misawa T, Takahama M, Kozaki T, Lee H, Zou J, Saitoh T, et al. Microtubule-driven spatial arrangement of mitochondria promotes activation of the NLRP3 inflammasome. *Nat Immunol*. 2013;14(5):454–60.

85. Imazio M, Nidorf M. Colchicine and the heart. *Eur Heart J*. 2021;42(28):2745–60.

86. Imazio M, Brucato A, Ferrazzi P, Rovere ME, Gandino A, Cemin R, et al. Colchicine reduces postoperative atrial fibrillation: results of the colchicine for the prevention of the postpericardiotomy syndrome (COPPS) atrial fibrillation substudy. *Circulation*. 2011;124(21):2290–5.

87. Deffereos S, Giannopoulos G, Panagopoulou V, Bouras G, Raisakis K, Kossyvakis C, et al. Anti-inflammatory treatment with colchicine in stable chronic heart failure: a prospective, randomized study. *JACC Heart Fail*. 2014;2(2):131–7.

88. Tabbalat RA, Hamad NM, Alhaddad IA, Hammoudeh A, Akasheh BF, Khader Y. Effect of Colchicine on the incidence of atrial fibrillation in open heart surgery patients: END-AF trial. *Am Heart J*. 2016;178:102–7.

89. Zarpelon CS, Netto MC, Jorge JC, Fabris CC, Desengrini D, Jardim Mda S, et al. Colchicine to reduce atrial fibrillation in the postoperative period of myocardial revascularization. *Arq Bras Cardiol*. 2016;107(1):4–9.

90. Foretz M, Guigas B, Bertrand L, Pollak M, Viollet B. Metformin: from mechanisms of action to therapies. *Cell Metab*. 2014;20(6):953–66.

91. Ostropelets A, Elias PA, Reyes MV, Wan EY, Pajvani UB, Hripcsak G, et al. Metformin is associated with a lower risk of atrial fibrillation and ventricular arrhythmias compared with sulfonylureas: an observational study. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2021;14(3): e009115.

92. Rangarajan S, Bone NB, Zmijewska AA, Jiang S, Park DW, Bernard K, et al. Metformin reverses established lung fibrosis in a bleomycin model. *Nat Med*. 2018;24(8):1121–7.

93. Lal JC, Mao C, Zhou Y, Gore-Panter SR, Rennison JH, Lovano BS, et al. Transcriptomics-based network medicine approach identifies metformin as a repurposable drug for atrial fibrillation. *Cell Rep Med.* 2022;3(10): 100749.
94. Vinciguerra M, Olier I, Ortega-Martorell S, Lip GYH. New use for an old drug: metformin and atrial fibrillation. *Cell Rep Med.* 2022;3(12): 100875.
95. Kawaji T, Ono K, Sowa N, Aizawa T, Hojo S, Yaku H, et al. Association between serum inflammatory biomarkers and atrial low voltage in patients with atrial fibrillation: a phase 1 FIBMARK study. *Int J Cardiol Heart Vasc.* 2021;37: 100904.
96. Gawalko M, Kapłon-Cieślicka A, Hohl M, Dobrev D, Linz D. COVID-19 associated atrial fibrillation: incidence, putative mechanisms and potential clinical implications. *Int J Cardiol Heart Vasc.* 2020;30: 100631.
97. Cutler MJ, May HT, Bair TL, Crandall BG, Osborn JS, Miller JD, et al. Atrial fibrillation is a risk factor for major adverse cardiovascular events in COVID-19. *Int J Cardiol Heart Vasc.* 2022;43: 101127.
98. Heijman J, Muna AP, Veleva T, Molina CE, Sutanto H, Tekook M, et al. Atrial myocyte NLRP3/CaMKII nexus forms a substrate for postoperative atrial fibrillation. *Circ Res.* 2020;127(8):1036–55.
99. Dobrev D, Heijman J, Hiram R, Li N, Nattel S. Inflammatory signalling in atrial cardiomyocytes: a novel unifying principle in atrial fibrillation pathophysiology. *Nat Rev Cardiol.* 2023;20(3):145–67.
100. Scott L Jr, Li N, Dobrev D. Role of inflammatory signaling in atrial fibrillation. *Int J Cardiol.* 2019;287:195–200.
101. Ridker PM, Everett BM, Thuren T, MacFadyen JG, Chang WH, Ballantyne C, et al. Antiinflammatory therapy with canakinumab for atherosclerotic disease. *N Engl J Med.* 2017;377(12):1119–31.
102. Krisai P, Blum S, Schnabel RB, Sticherling C, Kühne M, von Felten S, et al. Canakinumab after electrical cardioversion in patients with persistent atrial fibrillation: a pilot randomized trial. *Circ Arrhythm Electrophysiol.* 2020;13(7): e008197.
103. Pandey AK, Okaj I, Kaur H, Belley-Cote EP, Wang J, Oraili A, et al. Sodium-glucose co-transporter inhibitors and atrial fibrillation: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Am Heart Assoc.* 2021;10(17): e022222.
104. Philippaert K, Kalyaanamoorthy S, Fatehi M, Long W, Soni S, Byrne NJ, et al. Cardiac late sodium channel current is a molecular target for the sodium/glucose cotransporter 2 inhibitor empagliflozin. *Circulation.* 2021;143(22):2188–204.
105. Hegyi B, Mira Hernandez J, Shen EY, Habibi NR, Bossuyt J, Bers DM. Empagliflozin reverses late Na⁺ current enhancement and cardiomyocyte

proarrhythmia in a translational murine model of heart failure with preserved ejection fraction. *Circulation*. 2022;145(13):1029–31.

106. Sutanto H, Dobrev D, Heijman J. Angiotensin receptor-neprilysin inhibitor (ARNI) and cardiac arrhythmias. *Int J Mol Sci*. 2021;22(16).

107. Guerra F, Pimpini L, Flori M, Contadini D, Stronati G, Gioacchini F, et al. Sacubitril/valsartan reduces atrial fibrillation and supraventricular arrhythmias in patients with HF_rEF and remote monitoring: preliminary data from the SAVE THE RHYTHM. *Eur Heart J*. 2020;41.

108. De Vecchis R, Paccone A, Di Maio M. Favorable effects of sacubitril/valsartan on the peak atrial longitudinal strain in patients with chronic heart failure and a history of one or more episodes of atrial fibrillation: a retrospective cohort study. *J Clin Med Res*. 2020;12(2):100–7.

109. Martens P, Nuyens D, Rivero-Ayerza M, Van Herendael H, Vercammen J, Ceysens W, et al. Sacubitril/valsartan reduces ventricular arrhythmias in parallel with left ventricular reverse remodeling in heart failure with reduced ejection fraction. *Clin Res Cardiol*. 2019;108(10):1074–82.

110. McMurray JJ, Packer M, Desai AS, Gong J, Lefkowitz MP, Rizkala AR, et al. Angiotensin-neprilysin inhibition versus enalapril in heart failure. *N Engl J Med*. 2014;371(11):993–1004.

111. Rohde LE, Chatterjee NA, Vaduganathan M, Claggett B, Packer M, Desai AS, et al. Sacubitril/valsartan and sudden cardiac death according to implantable cardioverter-defibrillator use and heart failure cause: a PARADIGM-HF analysis. *JACC Heart Fail*. 2020;8(10):844–55.

112. de Diego C, González-Torres L, Núñez JM, Centurión Inda R, Martín-Langerwerf DA, Sangio AD, 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(3):395–402.

113. Valentim Gonçalves A, Pereira-da-Silva T, Galrinho A, Rio P, Moura Branco L, Soares R, et al. Antiarrhythmic effect of sacubitril-valsartan: cause or consequence of clinical improvement? *J Clin Med*. 2019;8(6).

CAPÍTULO 2

ABORDAGENS E DESAFIOS NA GESTÃO DA POLIFARMÁCIA EM PACIENTES COM DOENÇAS CARDIOVASCULARES

Ana Paula Porto Campos e Campos;
Bárbara Aparecida de Souza e Souza;
Diego Farias Costa;
Erica Bragato Pardini Elias;
Luciano Leandro da Silva;
Maria Yannick De Montreuil Carmona;
Saulo Peconick Ventura;
Vanessa Sampaio Cardoso da Cunha;
Wesley Richer Carvalho Rodrigues.

RESUMO

O número de idosos está aumentando em todo o mundo. À medida que mais pessoas têm a oportunidade de viver uma vida longa, muitas também enfrentarão um período de vida caracterizado pela coexistência de múltiplos problemas de saúde. O aumento de idosos multimórbidos com regimes medicamentosos complexos continuará a ser um desafio para o sistema de saúde nos próximos anos. A polifarmácia pode ser uma resposta para o manejo de problemas de saúde complexos em idosos. No entanto, existe a preocupação de que muitos idosos estejam usando uma quantidade elevada de medicamentos. Combinações complexas de medicamentos podem alterar os benefícios de medicamentos individuais, tornando-os prejudiciais quando utilizados em um regime medicamentoso complexo. A farmacoterapia cardiovascular em idosos é um exemplo de complexidade, pois as alterações relacionadas à idade na composição corporal, função dos órgãos, mecanismos homeostáticos e comorbidades modificam as propriedades farmacocinéticas e farmacodinâmicas de muitos medicamentos cardiovasculares e não cardiovasculares comumente usados. Além disso, a polifarmácia aumenta o risco de reações adversas e interações medicamentosas, o que, por sua vez, pode levar ao aumento da morbimortalidade e dos custos de saúde.

Palavras-chave: Farmacoterapia. Interações medicamentosas. Terapia combinada. Prescrição de medicamentos. Doenças cardiovasculares.

1. INTRODUÇÃO

Definida como o uso simultâneo de cinco ou mais medicamentos diários, a polifarmácia se torna cada vez mais comum com o processo de envelhecimento. A definição de idoso, nesse caso, varia na literatura, podendo considerar pessoas com mais de 65 anos de idade, de acordo com as recomendações do Center for Disease Control and Prevention (CDC), ou indivíduos com mais de 70 ou 75 anos de idade, com base no American College of Cardiology /Diretrizes da American Heart Association (ACC/AHA) para prevenção primária e manejo de infarto agudo do miocárdio sem supradesnivelamento do segmento ST (IAMSSST), respectivamente¹⁻³.

Outra consideração na administração farmacoterápica para idosos é a discrepância entre idade cronológica e fisiológica, sendo que essa última correspondente à carga de comorbidades. O manejo de múltiplas condições crônicas – orientado por diretrizes de tratamento específicas de cada doença – é um dos principais contribuintes para a polifarmácia^{1,4}. Por isso, ao avaliar a adequação da farmacoterapia na população geriátrica, várias questões importantes devem ser levadas em conta. A primeira delas se refere às diretrizes de tratamento estabelecidas para populações mais jovens, que contribuem para que os dados sobre os benefícios em adultos mais velhos se mantenham escassos⁵.

A segunda indica que o envelhecimento promove alterações fisiológicas com potencial de afetar a depuração dos medicamentos e a terceira corresponde ao declínio cognitivo, capaz de limitar a capacidade do paciente de gerir regimes medicamentosos complexos^{6,7}. Isso sem contar que a polifarmácia aumenta o risco de interações medicamentosas. Reunidos, esses fatores podem predispor os idosos ao acúmulo de medicamentos e a efeitos adversos graves. Por outro lado, o subtratamento, quando a terapia é suspensa apesar de mostrar benéfica a longo prazo, também é comum na população idosa³.

Nesse caso, é necessário manter um equilíbrio entre o tratamento excessivo que leva à polifarmácia problemática secundária ao uso de medicamentos na ausência de indicações fortes, e o subtratamento quando a terapia não é prescrita apesar de um benefício claro. O objetivo, portanto, é polifarmácia apropriada, utilizando regimes de medicação otimizados, de acordo com as melhores práticas clínicas e a melhora dos resultados dos pacientes. É importante que os médicos revisem regularmente a adequação dos medicamentos tanto na clínica como nos ambientes de cuidados intensivos. Além disso, o envolvimento dos pacientes e das famílias no processo de tomada de decisão compartilhada ajuda a garantir sua compreensão das mudanças na gestão médica e a melhorar a qualidade de vida⁵.

A American Geriatric Society (AGS) e o National Institute on Aging (NIA), por exemplo, desenvolveram ferramentas para identificar medicamentos potencialmente inadequados para idosos, delinear prioridades e princípios orientadores para o uso seguro de fármacos, ao mesmo tempo

que promovem pesquisas sobre práticas de prescrição em populações idosas^{8,9}. Recentemente atualizados, os AGS Beers Criteria oferecem uma lista de medicamentos inapropriados para pacientes idosos⁸, enquanto os critérios STOPFrail se aplicam especificamente aos pacientes mais vulneráveis e frágeis e os critérios STOPP/START descrevem o uso de software para auxiliar na detecção de medicamentos inadequados¹⁰.

Especificamente em pacientes com doenças cardiovasculares (DCV), a prevalência geral de polifarmácia varia de 10% a mais de 90%, dependendo do cenário clínico e da definição de polifarmácia utilizada. Entre 2015 e 2019, 41,9% dos idosos com 65 anos ou mais relataram o uso de cinco ou mais medicamentos prescritos nos últimos 30 dias, um aumento em relação aos 27,1% relatados entre 1999 e 2002¹¹, uma realidade que exige uma maior conscientização sobre os problemas causados pelo uso de múltiplos medicamentos e possíveis consequências ao sistema cardiovascular.

2. ENVELHECIMENTO E DOENÇAS CARDIOVASCULARES

O aumento progressivo da expectativa de vida ao longo do último século resultou em um crescimento expressivo no número de pessoas idosas, definidas como aquelas com mais de 65 anos de idade. Atualmente, indivíduos acima de 75 anos de idade representam a população que mais cresce nos países ocidentais. Em 2030, considera-se que a população com mais de 65 anos registre um aumento de até 23% na União Europeia e de 20% nos Estados Unidos¹². As alterações demográficas, por sua vez, estão gerando um crescimento aumento progressivo do número de idosos que vivem com 2 ou mais condições crônicas simultaneamente (multimorbidade) e estados de saúde complexos (síndromes geriátricas), necessitando de múltiplos medicamentos (polifarmácia)^{4,13}.

Avanços específicos na prevenção e no tratamento das doenças cardiovasculares (DCV) promoveram um declínio na morbidade e mortalidade cardiovascular, contribuindo para que muitos pacientes sobrevivam a um ataque cardíaco ou acidente vascular cerebral (AVC) e sofram de insuficiência cardíaca (IC) de diferentes etiologias. Na Tabela 1 consta um resumo das principais características dos idosos com DCV^{13,14}.

Tabela 1. Características dos idosos com doenças cardiovasculares

1. O envelhecimento está associado a alterações fisiológicas na estrutura e função dos órgãos e nos mecanismos homeostáticos
<ul style="list-style-type: none">• Isso altera as propriedades farmacodinâmicas/farmacocinéticas de medicamentos cardiovasculares;
2. Vulnerabilidade: maior propensão a adoecer
<ul style="list-style-type: none">• Muitos idosos apresentam 2 ou mais condições médicas ou psiquiátricas crônicas simultaneamente (multimorbidade);

- Produz comprometimento físico, limitação funcional e incapacidade, fragilidade, prejudica a qualidade de vida e aumenta o sedentarismo;
- Síndromes geriátricas: comprometimento cognitivo e delírio, quedas, úlceras por pressão, incontinência urinária, declínio funcional;

3. Polifarmácia: idosos usam vários medicamentos (prescritos, de venda livre, medicamentos alternativos/fitoterápicos, vitaminas e suplementos)

- Maior risco de polifarmácia inadequada: uso excessivo, subutilização, uso indevido, medicamentos desnecessários, inapropriados ou prejudiciais;
- Maior risco de reações adversas a medicamentos e interações medicamentosas e medicamentosas-doenças.

3. MAIOR RISCO CARDIOVASCULAR

O envelhecimento produz várias alterações estruturais e funcionais no sistema cardiovascular que podem aumentar a suscetibilidade dos indivíduos idosos a desenvolver DCV, que representam as condições mais prevalentes nessa faixa etária^{14,15}. A prevalência de DCV cresce 65 a 70% em pessoas com idade entre 60 a 79 anos para 79 a 86% naquelas com idade superior a 80 anos. Importante destacar que diversas condições cardiovasculares, como hipertensão sistólica isolada, IC com fração de ejeção preservada e estenose aórtica calcificada/degenerativa, são mais prevalentes em idosos¹³⁻¹⁵.

Entre os 46,3 milhões de idosos beneficiários do sistema de seguros de saúde dos Estados Unidos, conhecido como Medicare, a prevalência de hipertensão, hipercolesterolemia, doença cardíaca isquêmica (DIC), diabetes e IC foi de 61%, 48%, 38%, 28% e 17%, respectivamente. Desse total, 27% dos pacientes com hipertensão e cerca de 65% daqueles com IC tinham 5 ou mais condições crônicas de saúde concomitantes¹⁶.

Devido à alta prevalência de DCV em idosos, os medicamentos cardiovasculares estão entre os fármacos mais utilizados nessa população. Na pesquisa de medicamentos domiciliares do National Social Life, Health and Aging Project, entre os 20 medicamentos mais comumente prescritos para idosos nos Estados Unidos os destaques eram agentes antiplaquetários (aspirina, clopidogrel), estatinas (atorvastatina, sinvastatina), agentes redutores de glicose (metformina), beta- bloqueadores (metoprolol, atenolol), inibidores da enzima de conversão da angiotensina (IECAs: lisinopril), bloqueadores dos receptores da angiotensina (BRAs: valsartan), diuréticos (hidroclorotiazida), bloqueadores dos canais de cálcio (amlodipina) e anticoagulantes^{17,18}.

4. MÚLTIPLAS COMORBIDADES

A maioria dos pacientes idosos com DCV apresenta outras patologias além dos problemas cardiovasculares em si^{13,16}. Por isso, devem ser avaliados para comorbidades cardiovasculares e não cardiovasculares e, quando presentes, pacientes não cardiovasculares devem ser tratados com

medicamentos adequados que possam melhorar os sintomas e desfechos, mas não exacerbem a doença cardiovascular. Interessante notar que os estados de doença no mesmo paciente estão interrelacionados no sentido de que a doença em um órgão facilita o desenvolvimento e a progressão da doença em outro órgão, o que pode ter um impacto substancial no prognóstico e no tratamento de cada condição^{13,14}.

A hipertensão, por exemplo, produz danos no coração, vasos, rins e sistema nervoso central, enquanto o diabetes pode resultar em doenças cardíacas, AVC, doença renal crônica (DRC) e danos nos nervos e nos olhos. Pacientes com DRC, por sua vez, apresentam risco cardiovascular elevado, manifestando-se como DIC, IC, arritmias e morte súbita cardíaca. Risco aumentado de DCV e aterosclerose acelerada são relatados em quase todas as condições reumatológicas e a cardiotoxicidade induzida por medicamentos anticâncer representa uma das principais causas de morbidade e mortalidade entre os sobreviventes do câncer^{13,14}.

A multimorbidade agrava o quadro clínico, o diagnóstico e a tomada de decisões, promove cuidados fragmentados, contribui para o declínio do estado funcional e da qualidade de vida e aumenta a fragilidade, a utilização de recursos de saúde (consultas ambulatoriais, hospitalizações) e mortalidade^{13,19}. Além disso, aumenta a complexidade do tratamento medicamentoso (polifarmácia) e o risco de reações adversas a medicamentos, interações medicamentosas e interações medicamentosas com doenças. Mais de 1/5 dos idosos com multimorbidade recebem medicamentos que podem afetar adversamente uma condição coexistente^{6,13,14}.

Anti-inflamatórios não esteroides (AINEs) e alguns medicamentos anticancerígenos podem piorar a IC (antraciclina, carfilzomibe, ciclofosfamida, docetaxel, sunitinibe e trastuzumabe) e a hipertensão (inibidores do fator de crescimento endotelial vascular e ponatinibe). Por outro lado, a administração de betabloqueadores em pacientes com IC, hipertensão ou fibrilação atrial pioram a doença pulmonar obstrutiva crônica. Assim, os efeitos nas condições coexistentes devem ser considerados ao prescrever medicamentos a pacientes idosos com DCV e multimorbidade^{20,21}. O envelhecimento progressivo da população, portanto, promoveu naturalmente um número crescente de idosos com DCV e multimorbidade, sendo a DCV um maior fardo para o paciente, seus cuidadores e os sistemas de saúde mundiais¹⁵.

5. MUDANÇAS DO ENVELHECIMENTO NO METABOLISMO DE MEDICAMENTOS

Farmacocinética se refere à absorção, distribuição, metabolismo e excreção de medicamentos no organismo. Já a farmacodinâmica é o estudo dos efeitos fisiológicos e bioquímicos dos fármacos no corpo. Podem ocorrer alterações na farmacocinética e na farmacodinâmica devido a alterações fisiológicas associadas ao envelhecimento. À medida que mais

medicamentos são administrados, as alterações podem se tornar mais complexas e resultar em aumento dos efeitos secundários relacionados com os medicamentos^{22,23}.

Como a maioria dos medicamentos cardiovasculares são absorvidos por difusão passiva, a quantidade total absorvida pelo trato digestivo permanece quase inalterada, apesar do envelhecimento gastrointestinal. Porém, a distribuição de medicamentos no organismo é afetada pelo envelhecimento. As alterações na composição corporal capazes de alterar o volume de distribuição em pacientes idosos incluem a diminuição na água corporal total e o aumento no teor de gordura. Como os medicamentos solúveis em água, como a digoxina, têm um volume de distribuição reduzido nos idosos, a concentração sanguínea pode ser maior mesmo se a mesma quantidade do medicamento for administrada. Por outro lado, medicamentos lipossolúveis, como a amiodarona, apresentam distribuição de volume aumentada, elevando assim a meia-vida^{22,23}.

A mudança mais importante na farmacocinética relacionada ao envelhecimento é a redução do metabolismo e da excreção dos medicamentos. Geralmente, a taxa de filtração glomerular diminui 10% a cada 10 anos em homens e mulheres. Pacientes idosos com massa muscular diminuída podem apresentar níveis séricos de creatinina dentro da faixa normal, 0,8–1,3 mg/dL, mas têm a função renal comprometida. Por isso, a taxa de filtração glomerular é calculada por meio da fórmula de cálculo de Cockcroft-Gault que considera idade, sexo, peso e dosagem dos medicamentos excretados pelos rins^{22,23}.

O metabolismo das drogas no fígado, por sua vez, é influenciado por vários processos que envolvem o fluxo sanguíneo hepático e a atividade enzimática dos hepatócitos. Durante o envelhecimento, o metabolismo dos medicamentos nos hepatócitos é mantido a uma taxa estável. Porém, o metabolismo primário do citocromo P-450 é afetado quando o fluxo sanguíneo hepático diminui. Doenças concomitantes, fluxo sanguíneo para o fígado reduzido e medicamentos que afetam o metabolismo hepático administrados simultaneamente podem afetar o metabolismo primário e alterar a meia-vida. Porém, isso é sido difícil de confirmar clinicamente^{22,23}.

Com a idade, sabe-se que a sensibilidade dos barorreceptores e dos receptores β diminui. A redução da sensibilidade dos barorreceptores em idosos aumenta a probabilidade de hipotensão ortostática, devido ao bloqueio da resposta compensatória quando são administrados bloqueadores de cálcio não dihidropiridínicos. Essa é uma alteração relacionada à farmacodinâmica. É importante, portanto, iniciar o tratamento com dose pequena e aumentar gradativamente, evitando, com isso, a prescrição de vários medicamentos ao mesmo tempo, familiarizando o idoso com as interações medicamentosas e alimentos e verificando a ocorrência de efeitos colaterais^{24,25}.

6. MUDANÇAS RELACIONADAS AO ENVELHECIMENTO NAS CONDIÇÕES SISTÊMICAS

A deterioração atípica da saúde causada pelo acúmulo de doenças durante o processo de envelhecimento é conhecida como síndrome geriátrica. Um paciente idoso cuja queixa principal é resultado de uma síndrome geriátrica apresentará sintomas que são difíceis de atribuir ao sistema orgânico que causou a patologia inicial. Os sintomas da síndrome geriátrica incluem delírio, problemas de equilíbrio, incontinência urinária, tontura, distúrbios do sono e fragilidade. Como são sintomas inespecíficos, é necessária uma avaliação geriátrica abrangente (AGA) para o tratamento adequado. A AGA inclui avaliação da função audiovisual, estado nutricional, função urinária, distúrbio da marcha, risco de queda, uso de vários medicamentos, função cognitiva/emocional, atividades básicas/instrumentais da vida diária, função física e suporte social. O teste é utilizado para avaliar pacientes idosos com sintomas atípicos, incluindo síndrome geriátrica, onde a expressão dos sintomas é ambígua e a disfunção cognitiva está prejudicada. Por isso, é necessário dedicar tempo suficiente para compreender as queixas apresentadas pelo paciente em estado confortável²⁶.

7. FRAGILIDADE E DOENÇAS CARDIOVASCULARES

O envelhecimento corresponde a uma condição em que a reserva fisiológica de vários órgãos é reduzida e, portanto, vulnerável ao estresse geral. A redução da função corporal ocorre principalmente devido a interações negativas entre órgãos importantes do corpo, como o sistema musculoesquelético, o sistema imunológico e o sistema neuroendócrino, sendo a sarcopenia, por exemplo, considerada uma causa importante dessa redução. A fragilidade é um dos principais sintomas da síndrome geriátrica e um importante fator prognóstico para DCV em idosos. As pessoas idosas em estado senil são vulneráveis ao estresse geral e sua dependência aumenta durante a sua vida. Quando a fragilidade se agrava, ocorre incapacidade irreversível, ocasionando aumento da hospitalização e do índice de mortes²⁶.

Na população idosa, as DCV e a fragilidade são comuns e, muitas vezes, coexistem. É possível que fatores de risco cardiovasculares também atuem simultaneamente para a fragilidade. É, portanto, importante estabelecer uma estratégia de tratamento adequada para pacientes individuais, pois aqueles que são frágeis, além de terem DCV, não serão capazes de tolerar bem o medicamento genérico ou o processo de tratamento cirúrgico e, portanto, o dano resultante pode ser maior do que o benéfico²⁶.

Além disso, não existem ferramentas de medição padronizadas para avaliar a fragilidade. A Clinical Frailty Scale, por exemplo, é subjetiva e imprecisa na avaliação da função e do estado geral do idoso por meio da avaliação subjetiva do globo ocular²⁷. A Tabela 2, por sua vez, apresenta os critérios desenvolvidos por Fried et al²⁸, a forma de avaliação mais utilizada, em que caso 3 ou mais dos 5 critérios – perda de peso, fadiga extrema,

fraqueza muscular, velocidade de caminhada, e atividade física que pode ser padronizada – são atendidos, o diagnóstico pode ser definido como fragilidade. Porém, como a definição desse índice de fragilidade não é adequada para idosos com DCV, estão sendo estudadas ferramentas de mensuração mais sistemáticas e simples para cada doença²⁹.

Tabela 2. Índice de fragilidade desenvolvido por Fried et al²⁸.

Crítérios de fragilidade	Indicadores
Encolhimento (perda de peso)	Linha de base >4,5 kg de perda de peso não intencional durante o último ano
Exaustão	Exaustão autorrelatada por mais de ≥3 dias da semana
Fraqueza	Força máxima de prensão com dinamômetro portátil (kg); 20% mais baixos estratificados por gênero e quartis de IMC
Lentidão	Tempo para caminhar=4,5 m em ritmo habitual (seg); 20% mais lentos estratificados por sexo e altura
Baixa atividade física	Incapacidade de realizar atividades ≥moderadas nas últimas 2 semanas

8. PROBLEMAS RELACIONADOS AO USO DE MEDICAMENTOS

Com a polifarmácia surge o risco de problemas de saúde diretamente relacionados à utilização de medicamentos. O risco de potenciais interações medicamentosas aumenta com a quantidade de medicamentos utilizados³⁰. Portanto, a polifarmácia é um fator de risco chave para interações medicamentosas. Além disso, o uso de diretrizes clínicas para uma única doença em idosos com multimorbidade pode resultar em interações medicamentosas potencialmente graves³¹.

A prevalência de interações medicamentosas-doenças clinicamente importantes foi relatada em cerca de 15% em uma amostra de veteranos idosos frágeis nos Estados Unidos³². O uso de medicamentos inapropriados e sua subutilização também é frequente entre idosos com polifarmácia³³. Reações adversas a medicamentos foram mencionadas como a principal causa de cerca de 10% das hospitalizações em idosos³⁴, sendo também relatado que quase 90% dos idosos hospitalizados apresentavam polifarmácia na admissão hospitalar³⁵.

Em um estudo no Reino Unido, pessoas com doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) usavam frequentemente vários medicamentos e também eram mais propensas a receberem prescrição de muitos medicamentos ligados a potenciais reações adversas, incluindo quedas, obstipação, retenção urinária, hemorragias e lesões renais do que aquelas sem DPOC³⁶. A adesão aos medicamentos essenciais é outro ponto importante para a população idosa. Foi relatado que ela reduz o número de medicamentos prescritos³⁷. A polifarmácia e o uso de várias diretrizes para

uma única doença, por sua vez, tendem a tornar os regimes medicamentosos cada vez mais complexos, podendo diminuir a adesão e sendo associado a maior mortalidade³⁸.

8.1 EVENTOS ADVERSOS A MEDICAMENTOS: QUEDAS, FRATURAS, INSUFICIÊNCIA RENAL

O uso de múltiplos medicamentos pode causar eventos adversos. Quedas e fraturas subsequentes têm sido associadas à polifarmácia em vários estudos. Um estudo sueco baseado em registros nacionais concluiu que o risco de quedas aumentava com o número de medicamentos utilizados de forma dose-resposta. Porém, a relação entre polifarmácia foi atenuada ao ajustar para medicamentos específicos indutores de quedas³⁹. Com resultados semelhantes, um estudo australiano – que incluiu apenas beneficiários de cuidados de longa duração – relatou que o número de medicamentos com risco de queda estava associado à internação hospitalar relacionada e que a polifarmácia não era um fator de risco independente⁴⁰.

A polifarmácia é mencionada como comum entre pessoas com insuficiência renal, por exemplo, entre residentes de lares de idosos alemães⁴¹. Um estudo de base populacional descobriu que a longa duração da polifarmácia estava associada a um maior risco de insuficiência renal aguda⁴², mas dados de um estudo transversal realizado nos Estados Unidos não encontrou uma associação independente entre polifarmácia e DRC⁴³.

8.2 FUNÇÃO FÍSICA E DEFICIÊNCIA

A função física é importante para a independência e qualidade de vida em idosos. Foi observado que a polifarmácia reduz medidas objetivas da função física, incluindo velocidade da marcha, elevação da cadeira e força de preensão, em adultos mais velhos^{44,45}. Em estudo com 482 idosos residentes na comunidade, George & Verghese⁴⁵ associaram a polifarmácia a uma menor velocidade de marcha, mesmo quando contabilizados para multimorbidade e medicamentos de alto risco

Na coorte de nascimentos britânica, Rawle et al⁴⁴ concluíram que a polifarmácia estava associada a uma pior função física e que as pessoas expostas à polifarmácia em dois momentos tinham maior probabilidade de ter uma baixa função física do que as pessoas expostas num único momento. Por outro lado, um estudo multicêntrico de lares de idosos europeus não considerou que a polifarmácia estava associada a um declínio mais rápido no estado funcional⁴⁶. A incapacidade, medida como atividades da vida diária, também foi positivamente associada à polifarmácia⁴⁷.

No estudo de base populacional com 772 idosos, Bonaga et al⁴⁷ consideraram a polifarmácia e a fragilidade circunstâncias relacionadas à incapacidade. Embora a maioria dos estudos tenha encontrado uma associação entre polifarmácia e diferentes medidas da função física, é possível observar que existe dificuldade em estabelecer uma relação causal

entre esses dois fatores, uma vez que o estado geral de saúde está associado tanto à polifarmácia quanto à função física⁴⁸.

8.3 FRAGILIDADE, SARCOPENIA E QUALIDADE DE VIDA

Assim como acontece com a função física e a incapacidade, é difícil estabelecer causalidade à associação entre polifarmácia e fragilidade. A relação entre polifarmácia e fragilidade foi o foco da revisão sistemática de Gutierrez-Valencia et al⁴⁹. A maioria dos estudos encontrou uma associação positiva entre polifarmácia e fragilidade. Porém, muitos deles eram transversais e, por isso, a direcionalidade das associações não pode ser estabelecida. O estudo de Veronese et al⁵⁰ verificou que no contexto da polifarmácia existia uma associação a um maior risco de fragilidade em uma amostra de norte-americanos relativamente jovens, acompanhados em um período de 8 anos. O conceito de fragilidade está interligado ao de sarcopenia. Enquanto a fragilidade está mais relacionada a uma redução geral nas reservas homeostáticas, a sarcopenia se refere à perda de massa muscular. Ambos os conceitos, porém, se caracterizam clinicamente com a redução da função/incapacidade física decorrente do processo de envelhecimento⁵¹.

Embora a perda de massa muscular possa ser incluída na definição de fragilidade, alguns autores tentaram estudar o efeito específico da polifarmácia na sarcopenia, a exemplo de Konig et al⁵², que identificou uma associação da polifarmácia à sarcopenia em uma análise transversal de 1.502 participantes. Dois pequenos estudos transversais que investigaram a relação entre vários medicamentos e qualidade de vida relacionada à saúde não encontraram nenhum efeito estatisticamente significativo da polifarmácia na qualidade de vida^{53,54}.

8.4 FUNÇÕES COGNITIVAS

A polifarmácia tem sido relacionada à redução das funções cognitivas e à demência. Alguns estudos analisaram o estado cognitivo em um determinado momento, e outros avaliaram se a polifarmácia está envolvida a um declínio no estado cognitivo. Em um estudo transversal de idosos japoneses residentes na comunidade, a polifarmácia foi associada a um menor estado cognitivo⁵⁵. Dados de um estudo longitudinal de caso-controle, combinando casos incidentes de demência com casos livres de demência, identificou que a polifarmácia tinha relação com o diagnóstico de demência. Essa relação foi mantida mesmo após ajuste de uma série de condições de saúde e medicamentos potencialmente inapropriados⁵⁶.

O estudo de Rawle et al⁴⁴ também identificou uma associação negativa mais forte entre polifarmácia e função cognitiva, sendo a polifarmácia considerada uma das responsáveis pelo declínio cognitivo mais rápido no estudo multicêntrico de Vetrano et al⁴⁶. Dados do estudo de Oyarzun-Gonzalez et al⁵⁷ identificaram um declínio cognitivo maior entre usuários de polifarmácia, mas isso não foi estatisticamente significativo. No

contexto da polifarmácia e da cognição, é de grande importância considerar tipos específicos de medicamentos. Por exemplo, sabe-se que psicotrópicos e medicamentos com propriedades anticolinérgicas têm efeitos negativos na cognição^{46,57}.

8.5 HOSPITALIZAÇÕES

Estudos que incluem adultos mais velhos encontraram uma associação entre polifarmácia e internação hospitalar em residentes de lares de idosos, pessoas com diagnóstico de demência. A associação foi encontrada para qualquer internação hospitalar, internações hospitalares não planejadas e reinternação em amostras hospitalares⁵⁸⁻⁶².

Um exemplo é o estudo de Lu et al⁵⁸, que utilizou dados para acompanhar pessoas durante o período de até 10 anos, utilizando a polifarmácia como uma exposição variável no tempo. Os autores encontraram uma associação independente entre a exposição polifarmácia e subsequente hospitalização por todas as causas e relacionada a quedas, ao mesmo tempo em que fez ajustes para o uso de medicamentos inapropriados e carga anticolinérgica. Payne et al⁶¹, por sua vez, observaram que o risco de internações hospitalares não planejadas aumentava com o número de medicamentos utilizados. Porém, esse efeito foi menos evidente para pessoas com elevado número de condições crônicas.

9. POLIFARMÁCIA, DCV E ENVELHECIMENTO

A prevalência de doença arterial coronariana, fibrilação atrial e insuficiência cardíaca aumenta com a idade. Problemas como hipertensão sistólica isolada, estenose valvar aórtica grave e amiloidose cardíaca senil também são mais comuns em idosos. A DCV é frequentemente precursora de declínio funcional, fraqueza, diminuição da independência e incapacidade. Em pacientes idosos, a doença costuma ser acompanhada por uma redução do desempenho físico e mental. Embora sejam individuais, essas alterações aparecem em quase todos os idosos após os 80 anos e se agravam rapidamente⁶³⁻⁶⁴.

Nos que sofrem de fragilidade decorrente do envelhecimento a suscetibilidade a doenças, como DCV, é maior, ampliando o diagnóstico de várias comorbidades. Essa condição causa um declínio geral da função por meio da interação de diversas doenças, diminuindo a qualidade de vida e aumentando o risco de outras complicações. Além disso, existe um risco elevado de reações adversas ao tratamento, incluindo medicamentos, assim como um aumento da mortalidade durante a hospitalização e o tratamento⁶³⁻⁶⁴.

Em pacientes com casos de multimorbidade, são prescritos medicamentos terapêuticos baseados em evidências para cada doença, que torna o uso da polifarmácia comum. Em idosos com homeostase somática causada pelo envelhecimento, a idade em si é um grande fator de risco para reações adversas a medicamentos. Como vários fármacos são

administrados, o risco de efeitos colaterais aumenta devido às interações medicamentosas. Comumente prescritos para a artrite degenerativa, os anti-inflamatórios não esteroides, por exemplo, reduzem os efeitos dos medicamentos anti-hipertensivos, aumentando os efeitos colaterais. Eles também podem causar disfunções cardíacas e renais, mas como o grau é leve, não é um grande problema para pessoas saudáveis. Nos idosos, porém, os efeitos secundários podem criar sinergicamente um ciclo vicioso, que pode piorar significativamente a saúde⁶³⁻⁶⁴.

10. PRINCÍPIOS GERAIS PARA O TRATAMENTO DE DCV EM IDOSOS

Na presença de fatores de risco cardiovasculares em adultos jovens, o risco de desenvolver doenças aumenta, sendo importante prevenir as DCV com mudanças no estilo de vida. No entanto, nos idosos, os hábitos de vida são proeminentes, enquanto as DCV já estão presentes, assim como danos em órgãos específicos. Assim, existe um obstáculo para esperar efeitos terapêuticos suficientes apenas com mudanças no estilo de vida. O risco de DCV aumenta proporcionalmente com o aumento da pressão arterial, da glicemia e das concentrações de colesterol em adultos jovens. Nos idosos, porém, a taxa de mortalidade é maior mesmo em pacientes com pressão arterial, glicemia e níveis de colesterol muito baixos. O fenômeno da curva J existe pois, em idosos com DCV avançadas, a desnutrição relacionada com doenças crônicas debilitantes reduz a pressão arterial, a glicemia e o colesterol. Por isso, em pacientes com DCV e problemas sistêmicos, o suporte nutricional e o tratamento não medicamentoso, como o tratamento de reabilitação para recuperação funcional, devem ser combinados^{65,66}.

Os idosos correm alto risco de efeitos colaterais hemorrágicos quando administrados medicamentos antitrombóticos. O escore de sangramento HAS-BLED é a ferramenta utilizada para avaliar o risco de sangramento em pacientes com fibrilação atrial durante a administração de varfarina. Um ponto é dado para cada presença de hipertensão, função renal e hepática anormal, AVC anterior ou histórico de sangramento, flutuação nos níveis do índice de normalização internacional (INR), idade avançada, medicação crônica e consumo de álcool⁶⁷.

Um total de 3 ou mais pontos é considerado grupo de alto risco para sangramento. Pacientes idosos com DCV frequentemente apresentam função renal ou hepática anormal, multimorbidade, uso prolongado de medicamentos como anti-inflamatórios não esteroides, que aumentam a tendência ao sangramento, e uso de múltiplos medicamentos, resultando em aumento da variabilidade do INR. Por isso, a varfarina deve ser administrada com o máximo cuidado e vigilância⁶⁷.

A polifarmácia em idosos é causada não apenas por múltiplas comorbidades, mas também pela cascata de prescrição, que se refere à prescrição de um medicamento para tratar os sintomas de um efeito colateral de outro. A polifarmácia inadequada impõe uma carga substancial de eventos adversos, problemas de saúde, incapacidade, hospitalização e até morte. O

preditor mais importante de eventos adversos em pacientes idosos é a quantidade de medicamentos prescritos⁶⁸.

Para reduzir os efeitos colaterais causados por medicamentos desnecessários ou excessivos, o objetivo do tratamento deve ser priorizado e o número de medicamentos prescritos deve ser minimizado. Nos idosos, o processo de “desprescrição” para reduzir medicamentos desnecessários é essencial. Mesmo aqueles que provaram ser eficazes devem ser monitorizados quanto a efeitos secundários e verificados regularmente quanto à necessidade de redução ou descontinuação⁶⁸.

A maioria das diretrizes de tratamento de doenças baseadas em evidências se apoiam em estudos que selecionaram uma população com uma única doença, sem comorbidades, para focar em uma doença ou em um único órgão e excluir interações entre múltiplas doenças. Muitos desses estudos não incluem pacientes idosos. Portanto, o tratamento uniforme sob diretrizes baseadas em evidências pode piorar o número de comorbidades em pacientes idosos que tomaram múltiplos medicamentos para várias doenças. Para pacientes idosos com mau estado geral, baixa expectativa de vida, múltiplas comorbidades ou síndrome geriátrica significativa, como fragilidade, o tratamento precisa ser individualizado, em vez de aplicar uma única diretriz de tratamento baseada na doença. Evitar efeitos colaterais deve ser priorizado⁶⁹.

Pacientes idosos com DCV podem já ter danos e complicações em órgãos específicos, doenças comórbidas avançadas ou até mesmo reservas fisiológicas diminuídas, os quais podem não resistir aos processos de tratamento padrão de acordo com diretrizes baseadas em evidências. A cirurgia de coração aberto, por exemplo, é o tratamento padrão para DCI grave ou estenose valvar aórtica grave com função sistólica ventricular esquerda reduzida. Porém, muitos pacientes idosos com problemas de saúde geral não conseguem tolerar o estresse de procedimentos cirúrgicos e apresentam uma alta taxa de mortalidade relacionada ao tratamento⁶⁹.

Mesmo que o tratamento seja bem sucedido, a condição de todo organismo, muitas vezes, se deteriora durante o processo de tratamento para uma vida diária independente e irreversível. É comum que esses pacientes permaneçam em enfermarias pelo resto da vida. Portanto, é mais importante preservar ao máximo as funções vitais para que eles possam continuar a viver de forma independente, em vez de curar certas doenças. Assim, ao escolher uma estratégia de tratamento para idosos, o risco deve considerar a presença de doenças comórbidas, função física, atividades básicas da vida diária, atividades da vida diária e fragilidade. Por meio da abordagem centrada no paciente, os desejos pelo tempo restante devem ser priorizados para melhorar a qualidade de vida⁶⁹.

11. MUDANÇAS RELACIONADAS À IDADE NA FARMACOCINÉTICA E FARMACODINÂMICA DE MEDICAMENTOS CARDIOVASCULARES

O tratamento em idosos é complicado por alterações associadas à idade na composição corporal, estrutura e função dos órgãos, mecanismos homeostáticos e comorbidades que afetam a farmacocinética (absorção, distribuição, metabolismo e excreção) e a farmacodinâmica (a relação entre a concentração do medicamento no local de ação e efeito medicamentoso) de muitos medicamentos cardiovasculares⁷⁰.

11.1 ALTERAÇÕES FARMACOCINÉTICAS

A absorção oral do medicamento pode ser retardada em pacientes idosos, mas sua absorção total pode ser alcançada porque a maioria dos fármacos é absorvida por difusão passiva. Porém, a atividade reduzida de alguns transportadores da parede intestinal e do metabolismo de primeira passagem pode alterar a biodisponibilidade de medicamentos administrados por via oral. A ativação de pró-fármacos, como no caso dos inibidores da enzima conversora da angiotensina (IECA) e do dabigatrano, pode ser inicialmente reduzida, mas esta redução não é clinicamente relevante durante o tratamento crônico⁷¹⁻⁷³.

Nos idosos, a massa gorda corporal aumenta, enquanto a massa total de água corporal e a massa corporal magra diminuem. Assim, o volume de distribuição (V_d) e a meia-vida dos medicamentos lipofílicos podem aumentar, enquanto o V_d dos medicamentos hidrofílicos diminui, levando a um aumento mais rápido nas concentrações plasmáticas. Como os níveis de albumina plasmática diminuem, a fração ativa livre de fármacos altamente ligados à albumina disponível para difusão passiva aos seus locais-alvo pode provavelmente aumentar. Mas, as alterações na ligação às proteínas plasmáticas podem ter relevância clínica limitada, pois o efeito da ligação às proteínas na concentração plasmática livre é rapidamente contrabalançado pelos seus efeitos na depuração⁷².

A biotransformação de alguns medicamentos cardiovasculares ocorre principalmente no fígado e as alterações na função hepática relacionadas à idade podem ser responsáveis pelas diferenças no metabolismo dos medicamentos em pessoas idosas. A depuração hepática depende da capacidade do fígado de metabolizar um medicamento – expressão/atividade das enzimas metabolizadoras do medicamento –, do fluxo sanguíneo hepático e da ligação às proteínas plasmáticas⁷³. Medicamentos com altas taxas de extração hepática, como diltiazem, lidocaína, metoprolol, morfina, nifedipina, propranolol e verapamil, são rapidamente metabolizados e sua depuração depende principalmente do fluxo sanguíneo hepático, que diminui com a idade. Por isso, podem ser necessários ajustes de dose para minimizar o risco de reações adversas ao medicamento^{72,73}.

Por outro lado, medicamentos como a varfarina, com baixa depuração intrínseca, são metabolizados lentamente e a taxa de eliminação

depende da atividade de metabolização hepática e da fração livre do medicamento. O metabolismo hepático via reações de fase I mediadas pelo citocromo P450 (CYP) (oxidação, redução e hidrólise), que levam a reduções de metabólitos ativos, e as reações de conjugação de fase II, que levam a metabólitos inativos, são relativamente inalteradas pela idade. Alguns medicamentos cardiovasculares são metabolizados por isoformas específicas do CYP – principalmente CYP3A4, 2D6 e 2C19 – e os inibidores/indutores do CYP aumentam/reduzem seus efeitos, respectivamente, levando a interações medicamentosas importantes^{71,72}.

O envelhecimento está associado à redução da massa renal, do fluxo sanguíneo, da taxa de filtração glomerular estimada (TFGe) e da secreção/reabsorção tubular, e ao aumento de doenças renais que prejudicam a função dos rins. Estas alterações reduzem a depuração e aumentam a exposição e o risco de reações adversas a medicamentos eliminados por via renal. A determinação precisa da TFGe é essencial para ajustar as necessidades de dose desses medicamentos⁷⁴.

Equações baseadas na medição da creatinina sérica – como Cockcroft-Gault, Modification of Diet in Renal Disease (MDRD) e Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration (CKD-EPI) – são amplamente utilizadas, sendo a equação CKD-EPI recomendada para estimar a TFGe em adultos de qualquer idade⁷⁵. Porém, devido à redução da massa muscular, do exercício e da ingestão de carne, os níveis de creatinina sérica nos idosos podem estar dentro dos limites de referência, enquanto a função renal está reduzida. Por isso, essas equações podem classificar erroneamente a doença renal em um estágio superior a 30% nesses indivíduos⁷⁴.

Para superar esses problemas, foram desenvolvidas equações baseadas na cistatina C isoladamente ou em combinação com a creatinina. A CKD-EPI Cr-cys é mais precisa do que todas as equações baseadas em creatinina em pacientes idosos em um amplo espectro de TFGe, mas ainda não é recomendada. Não existem, portanto, recomendações de diretrizes específicas baseadas na idade, possivelmente porque poucos estudos compararam as diferentes fórmulas em pacientes idosos e particularmente em pacientes frágeis muito idosos^{74,76}.

11.2 MUDANÇAS FARMACODINÂMICAS

Os medicamentos cardiovasculares podem exercer efeitos diferentes em indivíduos mais velhos em comparação aos mais jovens, pois o envelhecimento produz alterações importantes na estrutura e função cardiovascular e comorbidades podem afetar a farmacocinética e a farmacodinâmica, devido a alterações na quantidade e afinidade do receptor, vias de transdução de sinal, respostas celulares e mecanismos compensatórios homeostáticos de diferentes agentes^{77,78}. A Tabela 3 destaca as mudanças fisiológicas que afetam a farmacodinâmica de medicamentos cardiovasculares em idosos^{73,74}.

Tabela 3. Alterações fisiológicas associadas ao envelhecimento que afetam a farmacodinâmica de medicamentos cardiovasculares^{73,74}.

Mudanças fisiológicas
<ul style="list-style-type: none">• Reserva cardíaca diminuída• Diminuição da complacência do VE• Aumento da rigidez arterial• Degeneração da função nodal sinoatrial e atrioventricular
Efeitos farmacodinâmicos
<ul style="list-style-type: none">• O coração é mais suscetível à IC em pacientes tratados com disopiramida ou AADs classe IV• Diminuição do débito cardíaco com betabloqueadores• ↑ risco de instabilidade hemodinâmica devido a medicamentos vasodilatadores e diuréticos• ↑ risco de bradicardia e bloqueio AV em pacientes tratados com digoxina ou DAAs classes II e IV
Mudanças fisiológicas
<ul style="list-style-type: none">• Mudanças na expressão/atividade do canal iônico cardíaco• Aumento da fibrose miocárdica• Diminuição da sensibilidade dos barorreceptores• Regulação negativa dos receptores β-adrenérgicos
Efeitos farmacodinâmicos
<ul style="list-style-type: none">• ↑ risco de bloqueio de condução intracardíaca quando tratado com DAAs classe I• Diminuição da reserva de repolarização: ↑ risco de pró-arritmia induzida por medicamentos• Diminuição da velocidade de condução intracardíaca e risco de lentidão da condução• ↑ risco de hipotensão ortostática, instabilidade e quedas com uso de anti-hipertensivos, nitratos e vasodilatadores• ↓ resposta a beta-agonistas (broncodilatação) e antagonistas (efeitos anti-hipertensivos)
Mudanças fisiológicas
<ul style="list-style-type: none">• Resposta reduzida aos diuréticos• Aumento da sensibilidade à hiponatremia• Aumento da sensibilidade aos anticoagulantes
Efeitos farmacodinâmicos
<ul style="list-style-type: none">• ↓ o transporte ativo do diurético para o seu local de ação no lúmen do túbulo• Devido à redução da taxa de filtração glomerular relacionada ao envelhecimento, medicamentos, SIAD ou endocrinopatias• ↑ do risco de sangramento (a idade explica até 40% da variação na dosagem de varfarina)
Mudanças fisiológicas
<ul style="list-style-type: none">• Aumento da sensibilidade a medicamentos que atuam no sistema nervoso central

Efeitos farmacodinâmicos

- ↓ atividade da P-gp na barreira hematoencefálica, levando ao acúmulo de seus substratos no cérebro
- ↓ reflexos quimiorreceptores: ↑ depressão respiratória por opioides
- Alguns medicamentos CV (amiodarona, digoxina, lidocaína e metoprolol) podem aumentar o comprometimento neurocognitivo nos idosos

Legenda: ↑: aumentar; ↓: diminuir; antiarrítmicos (DAA); atrioventricular (AV); cardiovascular (CV); insuficiência cardíaca (IC); ventrículo esquerdo (VE); P-glicoproteína (P-gp); síndrome de antidiurese inapropriada (SIAD).

12. O DESAFIO CLÍNICO DA PRESCRIÇÃO EM IDOSOS

A prescrição de medicamentos em idosos com DCV e multimorbidade ou fragilidade é um processo complexo e representa o principal desafio enfrentado pelos sistemas de saúde em todo o mundo^{18,19}. É importante ressaltar que esses pacientes são muitas vezes subrepresentados/excluídos dos estudos controlados randomizados (ECRs) e, quando recrutados, não representam a realidade da grande maioria dos idosos. Além disso, os ECR se concentram principalmente na redução de resultados clínicos precisos (infarto do miocárdio, AVC, revascularizações, internamentos, mortalidade) e prestam menos atenção ao alívio dos sintomas, à preservação da função física e cognitiva e à qualidade de vida, que podem ser a maior preocupação entre os idosos do que o prolongamento da sobrevivência, além de oferecerem informações limitadas sobre as reações adversas medicamentosas que podem limitar a qualidade de vida e as interações de medicamentos¹⁹.

Nesse caso, a relação benefício-risco dos medicamentos na prevenção/tratamento de DCV em idosos com multimorbidade é limitada e se baseia na extrapolação de resultados de estudos realizados em pessoas mais jovens. Na realidade, quase 25% das aprovações de novos medicamentos não possuem recomendações de dosagem para os idosos e apenas 45% dos medicamentos desenvolvidos no período 2010-2018 incluíam relatórios sobre eficácia/segurança nos idosos^{19,79}.

As diretrizes de prática clínica incorporam evidências científicas obtidas nos ECRs na tomada de decisões em saúde por meio da formulação de recomendações que melhoraram o manejo diário dos pacientes cardiológicos. Porém, são configuradas principalmente para doenças individuais e não para pacientes com multimorbidade. Essa abordagem específica da doença pressupõe que os benefícios e riscos dos medicamentos cardiovasculares sejam mantidos ao longo do tempo e raramente considera o tempo para benefício e o tempo para dano da terapia, quando ou como desprezível, ou como priorizar recomendações para pacientes com multimorbidade e polifarmácia^{19,80}.

Um estudo analisou 12 diretrizes de prática clínica, descobrindo que interações medicamentosas potencialmente graves eram comuns, sendo 133 e 111 medicamentos recomendados para o tratamento de diabetes tipo 2 e

IC, respectivamente, e 19% envolviam um dos dois a quatro medicamentos recomendados como tratamento de primeira linha⁴⁸. A literatura atual sugere que a abordagem prática bem-sucedida em idosos com DCV consiste em tomar decisões terapêuticas baseadas não apenas na idade cronológica, mas em uma avaliação individual abrangente do risco geriátrico, considerando hábitos de saúde, fatores de risco cardiovascular, multimorbidade, estado físico/cognitivo, expectativa de vida, tempo para beneficiar ou prejudicar e objetivos do cuidado^{18,19,81-83}.

Os médicos, nesse caso, devem priorizar quais medicamentos de longo prazo para a prevenção/tratamento de DCV têm maior probabilidade de produzir benefícios e menos probabilidade de prejudicar o paciente, e usar seu melhor julgamento clínico em suas decisões, tentando aderir às diretrizes de prescrição^{78,84,85}. Essa abordagem de cuidado centrada no paciente permite uma avaliação mais abrangente do estado de saúde do indivíduo (farmacoterapia personalizada)^{18,19}. A prescrição ideal para idosos com DCV e a expectativa de vida limitada continuam a ser uma necessidade não satisfeita devido à falta de dados baseados em evidências. Muitos pacientes com expectativa de vida limitada, multimorbidade, comprometimento funcional e fragilidade podem iniciar ou continuar a receber alguns medicamentos recomendados para prevenção secundária e tratamento de doenças crônicas até a morte, aumentando a probabilidade de reações adversas medicamentosas e acrescentando morbidade à última fase da vida⁸³.

Como esta pode não ser a melhor forma de otimizar os cuidados, o conceito de tempo para beneficiar dos medicamentos cardiovasculares no que diz respeito aos sintomas, qualidade de vida, morbidade e mortalidade também deve ser adotado nas decisões terapêuticas^{18,83}. As diretrizes de prática clínica raramente mencionam o tempo até o benefício ou dano da terapia, mas recomendam intervenções preventivas em idosos quando a expectativa de vida estimada é maior que o tempo até o benefício do medicamento^{82,83}.

Em pacientes idosos com baixa expectativa de vida ou com doenças avançadas (câncer, demência) em que os objetivos do cuidado são apenas paliativos, o tratamento da DCV até a morte e/ou o uso de medicamentos de prevenção secundária que levam vários anos para trazer benefícios podem não mais ser benéficos ou apropriados, especialmente quando podem produzir reações adversas medicamentosas no início do tratamento, como, por exemplo, estatinas= mialgia; medicamentos hipoglicemiantes= hipoglicemia)^{82,83}.

Nesses pacientes, objetivos alternativos de tratamento incluem a preservação da independência funcional e da qualidade de vida e o alívio de sintomas angustiantes, incluindo dor, dispneia, edema, ansiedade e humor deprimido, embora algumas formas de profilaxia possam ser apropriadas se consistentes com os objetivos do cuidado. As diretrizes de prática clínica são necessárias para informar a tomada de decisões sobre a prescrição de

medicamentos de longo prazo em pacientes com expectativa de vida limitada. Por isso, ao analisar a necessidade de medicamentos existentes ou novos, o médico deve ter em mente a expectativa de vida restante, o tempo para se beneficiar e os objetivos de atendimento para cada paciente idoso^{82,83}.

14. MÉTODOS ALTERNATIVOS DE ABORDAGEM E SUAS CONSIDERAÇÕES

Pacientes com hipertensão, por exemplo, utilizam vários medicamentos para o tratamento de outras comorbidades, incluindo hiperlipidemia, diabetes mellitus, doença arterial periférica, doença arterial coronariana e doença renal crônica. De acordo com uma meta-análise envolvendo 376.162 pacientes, a adesão aos medicamentos cardiovasculares aos 24 meses foi de 57%. Os autores, nesse caso, não observaram nenhuma diferença na adesão entre as classes de medicamentos. Portanto, os efeitos colaterais dos medicamentos individuais não foram a razão para a redução na adesão⁸⁶. Existem diversas abordagens para o manejo da polifarmácia. Uma revisão sistemática da Cochrane buscou determinar quais intervenções, isoladamente ou em combinação, são eficazes na melhoria do uso adequado da polifarmácia e na redução de problemas relacionados com a medicação em pessoas idosas. Os estudos revisados, no entanto, não foram conclusivos na determinação de quais abordagens pareciam benéficas em termos de redução da prescrição inadequada⁸⁷.

14.1 PÍLULA COMBINADA DE DOSAGEM FIXA

O uso de uma polipílula surgiu como uma estratégia atraente para melhorar a adesão e reduzir custos em pacientes que precisam de vários medicamentos para atingir o objetivo terapêutico e melhorar os resultados cardiovasculares. A proposta considera que, possivelmente, a maioria pacientes com hipertensão esteja tomando antiplaquetários, bloqueadores β -andrenérgicos, inibidores da ECA, bloqueadores dos receptores da angiotensina (BRA) ou estatinas, além de medicamentos anti-hipertensivos concomitantes⁸⁸.

Em estudo de revisão, Castellano et al⁸⁸ listaram quatro motivos importantes para a não adesão à medicação: fatores relacionados com o paciente, com a doença, com o prestador de cuidados e com o sistema. Faltam dados clínicos de grandes ensaios randomizados que avaliam o benefício de uma pílula combinada de dose fixa, embora vários ensaios menores que avaliaram a prevenção primária e secundária de DCV usando medicamentos cardiovasculares baseados em evidências tenham demonstrado melhorar a adesão ao tratamento e o controle dos fatores de risco.

O estudo Fixed-Dose Combination Drug for Secondary Cardiovascular Prevention (FOCUS)⁸⁹ foi o primeiro estudo que buscou avaliar o impacto de uma estratégia de polipílula na adesão em pacientes

com pós-infarto do miocárdio, sendo realizado em duas fases. Na primeira, o risco de não adesão foi independentemente associado à idade mais jovem, depressão, regime de medicação complexo, pior cobertura de seguro de saúde e menor nível de apoio social. Na fase 2, os autores encontraram um aumento de cerca de 10% na adesão quando a pílula combinada de dose fixa – contendo aspirina 100 mg, sinvastatina 40 mg e ramipril 2,5 mg, 5 mg ou 10 mg – foi administrada em comparação com os 3 medicamentos administrados separadamente.

A primeira formulação de polipílula aprovada (ácido acetilsalicílico 100 mg, sinvastatina 20 mg e ramipril 2,5/5 mg) foi comercializada na Argentina, República Dominicana, El Salvador, Honduras, México e Nicarágua. A segunda formulação (ácido acetilsalicílico 100 mg, atorvastatina 20 mg e ramipril 2,5/5 mg) foi aprovada por diversas agências na Europa^{90,91}.

A European Society of Hypertension (ESH) e a European Society of Cardiology (ESC) recomendam o inibidor da ECA-diurético tiazídico, o BRA-diurético tiazídico, o inibidor da ECA-CCB, o ARB-CCB e o CCB-diuréticos tiazídicos como combinações preferidas para o tratamento da hipertensão⁹² e favorecem o uso de uma combinação de dose fixa ou de comprimido único, devido à redução da carga de comprimidos e melhora da adesão a longo prazo. Uma meta-análise de cerca de 40.000 pacientes com hipertensão mostrou que um regime de combinação de comprimido único estava associado a melhor adesão, persistência e menor custo de saúde por todas as causas quando comparado com um regime equivalente gratuito⁹³. Em pacientes com hipertensão, o uso de uma combinação de comprimido único reduz a pressão arterial e os efeitos colaterais, melhora a adesão, diminui os custos de saúde e otimiza os resultados cardiovasculares^{94,95}.

14.2 ESTRATÉGIAS PARA MELHORAR A ADESÃO MEDICAMENTOSA

14.2.1 Sistema de sensor ingerível

A não adesão pode responder a abordagens inovadoras, como a utilização de um Sistema de Sensores Ingeríveis (SSI), um método direto e confiável de identificação do uso de medicamentos. A tecnologia ISS é composta por um marcador de eventos ingeríveis e um monitor pessoal adesivo que é fixado no tronco. Um microssensor no marcador de eventos ingeríveis é ativado após a ingestão e então transmite um sinal para o monitor pessoal adesivo. Usando a tecnologia Bluetooth, os dados são transferidos e armazenados em um smartphone⁹⁶.

A precisão de detecção, usabilidade e segurança do SSI foram avaliadas em um estudo piloto não controlado, envolvendo 20 pacientes pós-transplante renal, com um período médio de acompanhamento de 9,2 semanas. Os resultados registraram 100% de precisão de detecção positiva em 34 ingestões observadas diretamente. A adesão foi de 99,4%. O SSI foi bem tolerado, com 7 reações cutâneas relatadas e 2 pacientes descontinuando a terapia devido à diarreia. A tecnologia, no entanto, pode

ser particularmente benéfica no monitoramento da adesão antiplaquetária pós-infarto do miocárdio, especialmente em indivíduos com comportamento não aderente⁹⁶.

14.2.2 Sistema de lembrete eletrônico

Internet e smartphones também podem ser usados para notificar os pacientes para tomarem medicamentos e monitorar a adesão a partir de locais remotos. Foi demonstrado que a utilização de tecnologia médica, como o preenchimento automatizado de medicamentos prescritos, melhora a adesão e reduz a polifarmácia e os erros de medicação. Os aplicativos podem ser um recurso facilitador da comunicação entre prescritores, farmacêuticos e pacientes sobre mudanças e lembretes de medicamentos⁹⁷.

14.2.3 Abordagem simples

Os medicamentos anti-hipertensivos mais eficazes e com menos interações medicamentosas devem ser prescritos inicialmente. Medicamentos e suplementos fitoterápicos sem indicação comprovada devem ser revisados e, se necessário, retirados da lista de medicamentos do paciente⁹⁷.

REFERÊNCIAS

1. Schwartz JB, Schmader KE, Hanlon JT, et al. Pharmacotherapy in older adults with cardiovascular disease: report from an American College of Cardiology, American Geriatrics Society, and National Institute on Aging Workshop. *J Am Geriatr Soc.* 2019;67:371-380.
2. Arnett DK, Blumenthal RS, Albert MA, et al. 2019 ACC/AHA guideline on the primary prevention of cardiovascular disease. *J Am Coll Cardiol.* 2019;000:1-101.
3. Amsterdam EA, Wenger NK, Brindis RG, et al. 2014 AHA/ACC guideline for the management of patients with non-ST-elevation acute coronary syndromes. *J Am Coll Cardiol.* 2014;64(24):e139-e228.
4. Payne RA. The epidemiology of polypharmacy. *Clin Med (Northfield Il).* 2016;16(5):465-469.
5. Rich MW, Chyun DA, Skolnick AH, et al. Knowledge gaps in cardiovascular care of the older adult population. *Circulation.* 2016;133:2103-2122.
6. McLean AJ, Le Couteur DG. Aging biology and geriatric clinical pharmacology. *Pharmacol Rev.* 2004;56(2):163-184.
7. Dolansky MA, Hawkins MAW, Schaefer JT, et al. Association between poorer cognitive function and reduced objectively monitored medication adherence in patients with heart failure. *Circ Heart Fail.* 2016;9(12):1-9.
8. 2019 American Geriatrics Society Beers Criteria Update Expert Panel. American Geriatrics Society 2019 updated AGS beers criteria for potentially inappropriate medication use in older adults. *J Am Geriatr Soc.* 2019;00:1-21.

9. Boyd C, Smith CD, Masoudi FA, et al. Decision making for older adults with multiple chronic conditions: executive summary for the American Geriatrics Society guiding principles on the care of older adults with multimorbidity. *J Am Geriatr Soc.* 2019;00:1-9.
10. Lavan AH, Gallagher P, Parsons C, O'Mahony D. STOPPFrail (screening tool of older persons prescriptions in frail adults with limited life expectancy): consensus validation. *Age Ageing.* 2017;46(4):600-607.
11. Khezrian M, McNeil CJ, Murray AD, Myint PK. An overview of prevalence, determinants and health outcomes of polypharmacy. *Ther Adv Drug Saf.* 2020;11:204209862093374.
12. United Nations. Department of economic and social affairs. 2019. World populations prospects 2019. https://population.un.org/wpp/Publications/Files/WPP2019_Highlights.pdf.
13. Dunlay SM, Chamberlain AM. Multimorbidity in older patients with cardiovascular disease. *Curr Cardiovasc Risk Rep.* 2016;10:3.
14. Paneni F, Diaz Cañestro C, Libby P, Lüscher TF, Camici GG. The aging cardiovascular system: understanding it at the cellular and clinical levels. *J Am Coll Cardiol.* 2017;69:1952–1967.
15. Damluji AA, Forman DE, van Diepen S, Alexander KP, Page RL, 2nd, Hummel SL, Menon V, Katz JN, Albert NM, Afilalo J, Cohen MG, American Heart Association Council on Clinical Cardiology and Council on Cardiovascular and Stroke Nursing. Older adults in the cardiac intensive care unit: factoring geriatric syndromes in the management, prognosis, and process of care: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation* 2020;141:e6–e32.
16. Centers for Medicare & Medicaid Services. 2021. <https://www.cms.gov/Research-Statistics-Data-and-Systems/Statistics-Trends-and-Reports/Chronic-Conditions>.
17. Qato DM, Wilder J, Schumm LP, Gillet V, Alexander GC. Changes in prescription and over-the-counter medication and dietary supplement use among older adults in the United States, 2005 vs. 2011. *JAMA Intern Med* 2016;176:473–482.
18. Schwartz JB, Schmader KE, Hanlon JT, Abernethy DR, Gray S, Dunbar-Jacob J, Holmes HM, Murray MD, Roberts R, Joyner M, Peterson J, Lindeman D, Tai-Seale M, Downey L, Rich MW. Pharmacotherapy in older adults with cardiovascular disease: report from an American College of Cardiology, American Geriatrics Society, and National Institute on Aging workshop. *J Am Geriatr Soc* 2019;67:371–380.
19. Rich MW, Chyun DA, Skolnick AH, Alexander KP, Forman DE, Kitzman DW, Maurer MS, McClurken JB, Resnick BM, Shen WK, Tirschwell DL. Knowledge gaps in cardiovascular care of older adults: a scientific statement from the American Heart Association, American College of Cardiology, and American Geriatrics Society: Executive Summary. *J Am Geriatr Soc* 2016;64:2185–2192.

20. Zamorano JL, Lancellotti P, Rodriguez Muñoz D, Aboyans V, Asteggiano R, Galderisi M, Habib G, Lenihan DJ, Lip GYH, Lyon AR, Lopez Fernandez T, Mohty D, Piepoli MF, Tamargo J, Torbicki A, Suter TM, ESC Scientific Document Group. 2016 ESC Position Paper on cancer treatments and cardiovascular toxicity developed under the auspices of the ESC Committee for Practice Guidelines: the Task Force for cancer treatments and cardiovascular toxicity of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2016;37:2768–2801.
21. Tamargo J, Caballero R, Delpón E. Chapter 8.1. Cardiovascular drugs from A to Z. In: Kaski JC, Kjeldsen KP, eds., *The ESC Handbook on Cardiovascular Pharmacotherapy*. Oxford: Oxford University Press; 2019. p813–896.
22. Klotz U. Pharmacokinetics and drug metabolism in the elderly. *Drug Metab Rev* 2009;41:67-76.
23. Sera LC, McPherson ML. Pharmacokinetics and pharmacodynamic changes associated with aging and implications for drug therapy. *Clin Geriatr Med* 2012;28:273-286.
24. Montamat SC, Abernethy DR. Calcium antagonists in geriatric patients: diltiazem in elderly persons with hypertension. *Clin Pharmacol Ther* 1989;45:682-91.
25. White M, Roden R, Minobe W, Khan MF, Larrabee P, Wollmering M, Port JD, Anderson F, Campbell D, Feldman AM. Age-related changes in beta-adrenergic neuroeffector systems in the human heart. *Circulation* 1994;90:1225-38.
26. Stewart R. Cardiovascular disease and frailty: what are the mechanistic links? *Clin Chem* 2019;65:80-6.
27. Rockwood K, Song X, MacKnight C, Bergman H, Hogan DB, McDowell I, Mitnitski A. A global clinical measure of fitness and frailty in elderly people. *CMAJ* 2005;173:489-95.
28. Fried LP, Tangen CM, Walston J, Newman AB, Hirsch C, Gottdiener J, Seeman T, Tracy R, Kop WJ, Burke G, McBurnie MA; Cardiovascular Health Study Collaborative Research Group. Frailty in older adults: evidence for a phenotype. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2001;56:M146-56.
29. Afilalo J, Lauck S, Kim DH, Lefèvre T, Piazza N, Lachapelle K, et al. Frailty in older adults undergoing aortic valve replacement: the FRAILTY-AVR study. *J Am Coll Cardiol* 2017;70:689-700.
30. Johnell K, Klarin I. The relationship between number of drugs and potential drug-drug interactions in the elderly. *Drug Saf.* 2007;30(10):911–918.
31. Dumbreck S, Flynn A, Nairn M, et al. Drug-disease and drug-drug interactions: systematic examination of recommendations in 12 UK national clinical guidelines. *BMJ.* 2015;350:h949.
32. Lindblad CI, Hanlon JT, Gross CR, et al. Clinically important drug disease interactions and their prevalence in older adults. *Clin Ther.* 2006;28(8):1133–1143.

33. Blanco-Reina E, Ariza-Zafra G, Ocaña-Riola R, et al. Optimizing elderly pharmacotherapy: polypharmacy vs. undertreatment. Are these two concepts related? *Eur J Clin Pharmacol*. 2015;71(2):199–207.
34. Oscanoa T, Lizaraso F, Carvajal A. Hospital admissions due to adverse drug reactions in the elderly. A meta-analysis. *Eur J Clin Pharmacol*. 2017;73(6):759–770.
35. Pedrós C, Formiga F, Corbella X, et al. Adverse drug reactions leading to urgent hospital admission in an elderly population: prevalence and main features. *Eur J Clin Pharmacol*. 2016;72(2):219–226.
36. Hanlon P, Nicholl BI, Jani BD, et al. Examining patterns of multimorbidity, polypharmacy and risk of adverse drug reactions in chronic obstructive pulmonary disease: a cross-sectional UK Biobank study. *BMJ Open*. 2018;8(1):e018404.
37. Pasina L, Brucato A, Falcone C, et al. Medication non-adherence among elderly patients newly discharged and receiving polypharmacy. *Drugs Aging*. 2014;31(4):283–289.
38. Wimmer BC, Bell JS, Fastbom J, et al. Medication regimen complexity and polypharmacy as factors associated with all-cause mortality in older people: a population-based cohort study. *Ann Pharmacother*. 2016;50(2):89–95.
39. Laflamme L, Monárrez-Espino J, Johnell K, et al. Type, number or both? A population-based matched case-control study on the risk of fall injuries among older people and number of medications beyond fall-inducing drugs. *PLoS One*. 2015;10(3):e0123390.
40. Ryan-Atwood TE, Hutchinson-Kern M, Ilomäki J, et al. Medication use and fall-related hospital admissions from long-term care facilities: a hospital-based case-control study. *Drugs Aging*. 2017;34(8):625–633.
41. Dörks M, Herget-Rosenthal S, Schmiemann G, et al. Polypharmacy and renal failure in nursing home residents: results of the inappropriate medication in patients with renal insufficiency in nursing homes (IMREN) study. *Drugs Aging*. 2016;33(1):45–51.
42. Chang Y-P, Huang S-K, Tao P, et al. A population-based study on the association between acute renal failure (ARF) and the duration of polypharmacy. *BMC Nephrol*. 2012;13(1):96.
43. Sutaria A, Liu L, Ahmed Z. Multiple medication (polypharmacy) and chronic kidney disease in patients aged 60 and older: a pharmacoepidemiologic perspective. *Ther Adv Cardiovasc Dis*. 2016;10(4):242–250.
44. Rawle MJ, Cooper R, Kuh D, et al. Associations between polypharmacy and cognitive and physical capability: a british birth cohort study. *J Am Geriatr Soc*. 2018;66(5):916–923.
45. George C, Verghese J. Polypharmacy and gait performance in community-dwelling older adults. *J Am Geriatr Soc*. 2017;65(9):2082–2087.
46. Vetrano DL, Villani ER, Grande G, et al. Association of polypharmacy with 1-year trajectories of cognitive and physical function in nursing home

- residents: results from a multicenter European study. *J Am Med Dir Assoc.* 2018.
47. Bonaga B, Sanchez-Jurado PM, Martinez-Reig M, et al. Frailty, polypharmacy, and health outcomes in older adults: the frailty and dependence in albacete study. *J Am Med Dir Assoc.* 2018;19(1):46–52.
48. Fried TR, O'Leary J, Towle V, et al. Health outcomes associated with polypharmacy in community-dwelling older adults: a systematic review. *J Am Geriatr Soc.* 2014;62(12):2261–2272.
49. Gutierrez-Valencia M, Izquierdo M, Cesari M, et al. The relationship between Frailty and Polypharmacy in older people: a systematic review. *Br J Clin Pharmacol.* 2018;84(7):1432–1444.
50. Veronese N, Stubbs B, Noale M, et al. Polypharmacy is associated with higher frailty risk in older people: an 8-year longitudinal cohort study. *J Am Med Dir Assoc.* 2017;18(7):624–628.
51. Cesari M, Landi F, Vellas B, et al. Sarcopenia and physical frailty: two sides of the same coin. *Front Aging Neurosci.* 2014;6:192.
52. König M, Spira D, Demuth I, et al. Polypharmacy as a risk factor for clinically relevant sarcopenia: results from the berlin aging study II. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2017;73(1):117–122.
53. Lalic S, Jamsen KM, Wimmer BC, et al. Polypharmacy and medication regimen complexity as factors associated with staff informant rated quality of life in residents of aged care facilities: a cross sectional study. *Eur J Clin Pharmacol.* 2016;72(9):1117–1124.
54. Montiel-Luque A, Núñez-Montenegro AJ, Martín-Aurioles E, et al. Medication-related factors associated with health-related quality of life in patients older than 65 years with polypharmacy. *PLoS One.* 2017;12(2):e0171320.
55. Niiikawa H, Okamura T, Ito K, et al. Association between polypharmacy and cognitive impairment in an elderly Japanese population residing in an urban community. *Geriatr Gerontol Int.* 2017;17(9):1286–1293.
56. Park H-Y, Park J-W, Song HJ, et al. The association between polypharmacy and dementia: a nested case-control study based on a 12-year longitudinal cohort database in South Korea. *PLoS One.* 2017;12(1):e0169463.
57. Oyarzun-Gonzalez XA, Taylor KC, Myers SR, et al. Cognitive decline and polypharmacy in an elderly population. *J Am Geriatr Soc.* 2015;63(2):397–399.
58. Lu W-H, Wen Y-W, Chen L-K, et al. Effect of polypharmacy, potentially inappropriate medications and anticholinergic burden on clinical outcomes: a retrospective cohort study. *CMAJ.* 2015;187 (4):E130–7.
59. Mueller C, Molokhia M, Perera G, et al. Polypharmacy in people with dementia: associations with adverse health outcomes. *Exp Gerontol.* 2018;106:240–245.

60. Lalic S, Sluggett JK, Iilomaki J, et al. Polypharmacy and medication regimen complexity as risk factors for hospitalization among residents of long-term care facilities: a prospective cohort study. *J Am Med Dir Assoc.* 2016;17(11):1067e1–1067 e6.
61. Payne RA, Abel GA, Avery AJ, et al. Is polypharmacy always hazardous? A retrospective cohort analysis using linked electronic health records from primary and secondary care. *Br J Clin Pharmacol.* 2014;77(6):1073–1082.
62. Sganga F, Landi F, Ruggiero C, et al. Polypharmacy and health outcomes among older adults discharged from hospital: results from the CRIME study. *Geriatr Gerontol Int.* 2015;15(2):141–146.
63. Boparai MK, Korc-Grodzicki B. Prescribing for older adults. *Mt Sinai J Med* 2011;78:613-26.
64. Sera LC, McPherson ML. Pharmacokinetics and pharmacodynamic changes associated with aging and implications for drug therapy. *Clin Geriatr Med* 2012;28:273-86.
65. Odden MC, Peralta CA, Haan MN, Covinsky KE. Rethinking the association of high blood pressure with mortality in elderly adults: the impact of frailty. *Arch Intern Med* 2012;172:1162-8.
66. Félix-Redondo FJ, Grau M, Fernández-Bergés D. Cholesterol and cardiovascular disease in the elderly. Facts and gaps. *Aging Dis* 2013;4:154-69.
67. Pisters R, Lane DA, Nieuwlaat R, de Vos CB, Crijns HJ, Lip GY. A novel user-friendly score (HAS-BLED) to assess 1-year risk of major bleeding in patients with atrial fibrillation: the Euro Heart Survey. *Chest* 2010;138:1093-100.
68. Scott IA, Hilmer SN, Reeve E, Potter K, Le Couteur D, Rigby D, Gnjjidic D, Del Mar CB, Roughead EE, Page A, Jansen J, Martin JH. Reducing inappropriate polypharmacy: the process of deprescribing. *JAMA Intern Med* 2015;175:827-34.
69. Feldman RD, Harris SB, Hegele RA, Pickering JG, Rockwood K. Applying atherosclerotic risk prevention guidelines to elderly patients: a bridge too far? *Can J Cardiol* 2016;32:598-602.
70. Ellis G, Sevdalis N. Understanding and improving multidisciplinary team working in geriatric medicine. *Age Ageing* 2019;48:498–505.
71. Maher D, Ailabouni N, Mangoni AA, Wiese MD, Reeve E. Alterations in drug disposition in older adults: a focus on geriatric syndromes. *Expert Opin Drug Metab Toxicol* 2021;17:41–52.
72. Drenth-van Maanen AC, Wilting I, Jansen PAF. Prescribing medicines to older people—how to consider the impact of ageing on human organ and body functions. *Br J Clin Pharmacol* 2020;86:1921–1930.
73. McLean AJ, Le Couteur DG. Aging biology and geriatric clinical pharmacology. *Pharmacol Rev* 2004;56:163–184.

74. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group. KDIGO 2012 clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease. *Kidney Int* 2013; 3:1–150.
75. Garasto S, Fusco S, Corica F, Rosignuolo M, Marino A, Montesanto A, De Rango F, Maggio M, Mari V, Corsonello A, Lattanzio F. Estimating glomerular filtration rate in older people. *Biomed Res Int* 2014;2014:916542.
76. Werner K, Pihlsgård M, Elmståhl S, Legrand H, Nyman U, Christensson A. Combining cystatin C and creatinine yields a reliable glomerular filtration rate estimation in older adults in contrast to β -trace protein and β 2-microglobulin. *Nephron* 2017;137:29–37.
77. Fleg JL, Aronow WS, Frishman WH. Cardiovascular drug therapy in the elderly: benefits and challenges. *Nat Rev Cardiol* 2011;8:13–28.
78. Steinman MA, Hanlon JT. Managing medications in clinically complex elders: there's got to be a happy medium. *JAMA* 2010; 304:1592–1601.
79. Jadhav PR, Cook J, Sinha V, Zhao P, Rostami-Hodjegan A, Sahasrabudhe V, Stockbridge N, Powell JR. A proposal for scientific framework enabling specific population drug dosing recommendations. *J Clin Pharmacol* 2015;55:1073–1078.
80. Ruiter R, Burggraaf J, Rissmann R. Under-representation of elderly in clinical trials: an analysis of the initial approval documents in the Food and Drug Administration database. *Br J Clin Pharmacol* 2019;85:838–844.
81. Beuscart JB, Pelayo S, Robert L, Thevelin S, Marien S, Dalleur O. Medication review and reconciliation in older adults. *Eur Geriatr Med* 2021;12:499–507.
82. Denholm R, Morris R, Payne R. Polypharmacy patterns in the last year of life in patients with dementia. *Eur J Clin Pharmacol* 2019;75:1583–1591.
83. Holmes HM, Min LC, Yee M, Varadhan R, Basran J, Dale W, Boyd CM. Rationalizing prescribing for older patients with multimorbidity: considering time to benefit. *Drugs Aging* 2013;30:655–666.
84. Duerden M, Avery T, Payne R. Polypharmacy and Medicines Optimisation. Making It Safe and Sound. London: The King's Foundation. London. 2013.
85. Rankin A, Cadogan CA, Patterson SM, Kerse N, Cardwell CR, Bradley MC, Ryan C, Hughes C. Interventions to improve the appropriate use of polypharmacy for older people. *Cochrane Database Syst Rev* 2018;(9):CD008165.
86. Naderi SH, Bestwick JP, Wald DS. Adherence to drugs that prevent cardiovascular disease: meta-analysis on 376,162 patients. *Am J Med*.2012;125:882e1–882e7.
87. Cadogan CA, Kerse N, et al. Interventions to improve the appropriate use of polypharmacy for older people. *Cochrane Database Sys Rev* 2014;10:CD008165.

88. Castellano JM, Sanz G, Fernandez Ortiz A, et al. A polypill strategy to improve global secondary cardiovascular prevention: from concept to reality. *J Am Coll Cardiol* 2014;64:613–21.
89. Castellano JM, Sanz G, Penalvo JL, et al. A polypill strategy to improve adherence: results from the FOCUS project. *J Am Coll Cardiol*. 2014;64:2071–2082.
90. Castellano JM, Sanz G, Fernandez Ortiz A, et al. A polypill strategy to improve global secondary cardiovascular prevention: from concept to reality. *J Am Coll Cardiol* 2014;64:613–21.
91. Sanz G, Fuster V, Guzman L, et al. The fixed-dose combination drug for secondary cardiovascular prevention project: improving equitable access and adherence to secondary cardiovascular prevention with a fixed-dose combination drug. Study design and objectives. *Am Heart J*. 2011;162:811–817 e1.
92. Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, et al. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *J Hypertens*. 2013;31:1281–1357.
93. Sherrill B, Halpern M, Khan S, et al. Single-pill vs free-equivalent combination therapies for hypertension: a meta-analysis of health care costs and adherence. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2011;13:898–909.
94. Wald DS, Law M, Morris JK, et al. Combination therapy versus monotherapy in reducing blood pressure: meta-analysis on 11,000 participants from 42 trials. *Am J Med*. 2009;122:290–300.
95. Sood N, Reinhart KM, Baker WL. Combination therapy for the management of hypertension: a review of the evidence. *Am J Health Syst Pharm*. 2010;67:885–894.
96. Eisenberger U, Wuthrich RP, Bock A, et al. Medication adherence assessment: high accuracy of the new Ingestible Sensor System in kidney transplants. *Transplantation*. 2013;96:245–250.
97. Werder SF, Preskorn SH. Managing polypharmacy: walking a fine line between help and harm. *Curr Psychiatry Online*. 2003;2:24–36.

CAPÍTULO 3

PERSPECTIVAS E AVANÇOS NO TRATAMENTO DAS DOENÇAS CARDÍACAS CONGÊNITAS

Airton Akira Yamase;
Eduardo Menezes de Araújo Júnior;
Elizandra Tiso Vinhas Goulart;
Giselle Lauritzen Duarte;
Monique de Souza Jardim;
Noêmia da Costa;
Teófilo do Nascimento Moreira Sobrinho;
Thalita Juarez Gomes;
Vítor Pedro Lira de Andrade.

RESUMO

As doenças cardíacas congênitas (DCC) são condições complexas que afetam a estrutura e função do coração desde o nascimento. Elas resultam de anormalidades no desenvolvimento do coração durante a gestação, podendo envolver defeitos no músculo cardíaco, nas válvulas, nos vasos sanguíneos ou na estrutura geral do coração. Essas anomalias podem variar em gravidade, desde condições leves que não requerem tratamento até defeitos graves que podem ameaçar a vida. Existem muitos tipos de DCC, cada uma com suas próprias características e complicações. Entre os defeitos mais comuns estão a comunicação interatrial e interventricular, tetralogia de Fallot, transposição das grandes artérias e persistência do ducto arterioso. Os sintomas podem variar dependendo do tipo e da gravidade do defeito. Alguns bebês podem apresentar sinais logo ao nascer, como dificuldade para respirar, pele azulada (cianose), dificuldade de se alimentar e crescimento inadequado. Em outros casos, os sintomas podem se desenvolver mais tarde na infância ou até mesmo na vida adulta. O tratamento pode variar dependendo do tipo e da gravidade do defeito. Alguns casos podem exigir apenas monitoramento regular, enquanto outros podem exigir intervenção médica ou cirúrgica. Mesmo com tratamento adequado, algumas pessoas com DCC podem enfrentar desafios de saúde ao longo da vida. Complicações como arritmias cardíacas, insuficiência cardíaca, hipertensão pulmonar e problemas de desenvolvimento podem exigir cuidados contínuos e acompanhamento médico regular.

Palavras-chave: Cardiopatias congênitas. Cardiopatias congênitas do adulto. Comunicação interventricular. Defeitos do septo cardíaco. Tetralogia de Fallot.

1. INTRODUÇÃO

A doença cardíaca congênita (DCC) ainda é o defeito congênito mais comum, com uma prevalência aproximada ao nascimento de 5–11 por 1.000 nascidos vivos e uma incidência de 1%¹. Por definição, DCC significa uma doença que está presente desde o nascimento, mas não necessariamente clinicamente evidente desde o nascimento. Nesse caso, um exemplo é a comunicação interatrial de tamanho moderado ou da estenose subaórtica não obstrutiva. Considerando a fisiopatologia e o diagnóstico da doença coronariana, é importante destacar a presença de shunt entre o sangue arterial e venoso; a presença de cianose; e as alterações na circulação após o nascimento².

Um shunt corresponde a uma comunicação anormal entre 2 câmaras ou vasos cardíacos, permitindo que o sangue vá de um lado para o outro. O desvio pode ser descrito como da esquerda para a direita, da direita para a esquerda ou bidirecional. A direção depende estritamente do gradiente de pressão pelo shunt, em que, mais comumente, o sangue passa do lado esquerdo do coração com alta pressão para o lado direito com baixa pressão. Portanto, a direção do shunt afeta o estado do fluxo sanguíneo pulmonar, que pode variar de normal, aumentado ou diminuído. Qualquer grande shunt da esquerda para a direita resulta em aumento do fluxo sanguíneo para os pulmões, associado à falta de ar e marcas vasculares proeminentes na radiografia de tórax, sobrecarga de volume do ventrículo esquerdo (VE) associada à dilatação da câmara e, subseqüentemente, falha do coração².

Caso não seja tratado poderá resultar em sobrecarga pressórica na artéria pulmonar que, com o tempo, causará alterações estruturais irreversíveis na parede arterial, culminando em hipertensão pulmonar, com aumento da resistência vascular pulmonar e, posteriormente, na doença obstrutiva vascular pulmonar. A resistência vascular pulmonar elevada e fixa é a característica da doença obstrutiva vascular pulmonar. Quando a resistência vascular pulmonar se aproxima ou mesmo excede a resistência vascular sistêmica, a direção do shunt se torna bidirecional ou da direita para a esquerda, condição conhecida como síndrome de Eisenmenger².

Geralmente, na presença de shunt da direita para a esquerda, o sangue venoso pouco oxigenado se mistura com o sangue arterial altamente oxigenado, causando cianose. A cianose é uma descoloração azulada da pele e das membranas mucosas resultante da presença de 5g/dL ou mais de desoxihemoglobina no sangue. A presença de shunts é essencial durante a vida fetal, quando a placenta proporciona a troca de gases e nutrientes e os pulmões recebem apenas cerca de 15% do débito ventricular combinado. A circulação fetal é caracterizada por 4 locais de shunt: a placenta; o ducto

venoso, pelo qual a veia umbilical drena para a veia cava inferior; o forame oval dentro do septo interatrial, e o ducto arterial no qual o sangue na PA flui para a aorta descendente. Logo após o nascimento, a circulação placentária desaparece e a circulação pulmonar é estabelecida².

A interrupção do cordão umbilical resulta em aumento da resistência vascular sistêmica e fechamento do ducto venoso. A expansão pulmonar concomitante reduz a pressão da artéria pulmonar e da resistência vascular pulmonar, aumenta o fluxo sanguíneo pulmonar, o fechamento funcional do forame oval e o fechamento do ducto arterial patente, devido ao aumento da saturação arterial de oxigênio. Com a expansão pulmonar e o aumento da tensão alveolar de oxigênio, ocorre uma queda inicial significativa e rápida na resistência vascular pulmonar, decorrente principalmente do efeito vasodilatador do oxigênio na vasculatura pulmonar².

Entre 4 e 8 semanas após o nascimento, ocorre outra queda mais lenta na pressão da resistência vascular pulmonar e da artéria pulmonar, secundária a alterações na parede das arteríolas pulmonares. Muitas condições neonatais associadas a diferentes formas de DCC, causando oxigenação inadequada, podem interferir na maturação normal da arteríola pulmonar, resultando em hipertensão pulmonar persistente ou atraso na queda habitual da resistência vascular pulmonar. O canal arterial geralmente fecha espontaneamente nas primeiras 48 horas após o nascimento, por constrição do músculo liso medial. Após esse fechamento funcional, ocorre um fechamento anatômico, por volta das 2–3 semanas de idade, por alterações permanentes no endotélio e nas camadas subintimais².

Muitos fatores podem interferir no fechamento ductal, como oxigênio, maturidade do recém-nascido, níveis de prostaglandina E2 e acidose. Para alcançar um diagnóstico preciso de doença coronariana, mesmo em casos muito complexos, juntamente com um exame físico preciso, muitas ferramentas não invasivas e invasivas estão disponíveis. A ecocardiografia transtorácica (ETT) é a técnica diagnóstica de primeira linha em termos de informações anatômicas e funcionais das DCC, enquanto o cateterismo cardíaco ainda constitui o teste diagnóstico final definitivo para muitas delas. Na última década, devido à melhoria significativa da cardiologia intervencionista no tratamento de diversas formas de doença coronariana, uma nova abordagem de imagem passou a ser utilizada, visando a integração dos detalhes necessários. A ecocardiografia 3D, a tomografia computadorizada (TC) cardíaca e a ressonância magnética (RM) se tornaram de grande interesse devido à sua capacidade de gerar informações funcionais anatômicas e hemodinâmicas em 3D³.

O tratamento eficaz de todo o espectro da doença coronariana é atualmente viável devido à melhoria nos cuidados médicos, nas intervenções baseadas em cateteres e nos procedimentos cirúrgicos que prolongaram a sobrevivência e a expectativa de vida. A sobrevivência durante a infância é agora comum mesmo nas malformações mais complexas e letais, como a síndrome do coração esquerdo hipoplásico. Como consequência desses avanços,

ocorreram grandes mudanças demográficas, de modo que os pacientes adultos com doença coronariana agora superam o número de crianças, mesmo com formas complexas de doença coronariana⁴.

2. EPIDEMIOLOGIA E ASPECTOS GENÉTICOS

A DCC é uma anormalidade estrutural do coração e dos grandes vasos que está presente no nascimento⁴. É o defeito congênito mais comum, afetando cerca de 1% de todos os bebês, sendo resultado da perturbação do programa normal de desenvolvimento cardíaco⁵. Historicamente, a DCC tem sido categorizada com base em uma combinação de fenótipos anatômicos e fisiológicos finais, como defeitos conotrunciais que afetam o septo ventricular e a via de saída, defeitos que levam à obstrução da saída do VE, defeitos resultantes de relações anormais esquerda-direita dentro do coração, defeitos que afetam o fluxo de entrada, como as anormalidades das válvulas mitral e tricúspide observadas no defeito do canal atrioventricular, e uma ampla gama de outros defeitos, incluindo defeitos isolados do septo atrial ou ventricular⁶.

Aproximadamente um terço dos pacientes têm doença categorizada como grave – correspondente a corações univentriculares, heterotaxia, defeitos conotrunciais, defeitos do canal atrioventricular, retorno venoso pulmonar anômalo total, obstrução da saída ventricular esquerda e direita, exceto estenose pulmonar valvar isolada – e requerem intervenção no primeiro ano de vida⁷. Apesar do progresso nos tratamentos médicos e cirúrgicos, a DCC continua a ser a principal causa de mortalidade por defeitos congênitos no mundo desenvolvido. Além disso, entre as populações mais pobres do mundo, ela tem uma contribuição maior para os anos de vida ajustados por incapacidade associados às doenças cardiovasculares do que a doença cardíaca isquêmica ou o acidente vascular cerebral⁸.

A história natural da DCC grave foi alterada pelo desempenho do primeiro procedimento de shunt sistêmico para artéria pulmonar, realizado por Helen Taussig, Vivien Thomas e Alfred Blalock⁹. Desde então, uma condição quase letal se tornou progressivamente mais acessível por meio de uma combinação de intervenções cirúrgicas. Atualmente, os pacientes nos países desenvolvidos submetidos à cirurgia coronariana, incluindo aqueles com DCC complexa, têm uma sobrevivência em 10 anos superior a 80%⁴. Isso resultou em uma população cada vez maior de adultos que convivem com DCC, sendo que agora há mais pessoas com idade superior a 18 anos com a condição do que crianças¹⁰.

Embora o manejo hemodinâmico da DCC tenha melhorado, muitos pacientes apresentam comorbidades cardíacas e extracardíacas significativas que afetam sua qualidade de vida. Pacientes com DCC reparada ou paliada correm risco de desenvolver arritmias e disfunção miocárdica. Além disso, 13,6% apresentam malformações estruturais extracardíacas associadas, em comparação com 7% na população controle. O maior impacto na qualidade de vida em pacientes com DCC advém das

deficiências de desenvolvimento neurológico associadas. a prevalência de deficiências de desenvolvimento neurológico na população com DCC varia de 10% em pacientes com DCC leve a mais de 50% em pacientes com DCC grave que necessitam de cirurgia durante a infância¹¹.

As causas subjacentes da DCC permanecem pouco compreendidas e, embora tenha sido há muito tempo relacionada a contribuições genéticas e ambientais, sua epidemiologia aponta para a genética que contribui para a maioria das doenças coronarianas. A incidência global de DCC tem sido estável em 0,8% a 1,1% dos nascidos vivos, com pequenas alterações na incidência de DCC atribuíveis a melhores métodos de diagnóstico, como o aumento da detecção de pequenos defeitos septais por meio da ecocardiografia^{12,13}.

Embora haja pouca evidência de variação temporal ou geográfica na incidência geral para sugerir um gatilho ambiental, existem pequenas diferenças nos tipos de DCC observados em diferentes populações, como o aumento do número de lesões de saída ventricular esquerda entre crianças brancas em comparação com um aumento na obstrução ventricular direita entre crianças chinesas, o que sugere contribuições genéticas específicas da população¹⁴. As evidências que apoiam a contribuição genética para a DCC podem ser obtidas de diversas fontes. Há maior concordância em gêmeos monozigóticos do que dizigóticos¹⁵ embora haja evidências de que a gemelaridade em si aumenta o risco de DCC^{16,17}.

O risco de recorrência de formas relacionadas de DCC entre irmãos é elevado, variando de 3,4 para defeitos do septo atrial para 79,1 para heterotaxia de acordo com estudo de coorte realizado por Øyen et al¹⁸. Há um risco menor, mas ainda significativamente aumentado, de recorrência de DCC discordante¹⁹. Além disso, foram descritas formas mendelianas raras de DCC correspondendo a uma pequena fração de todos os casos, que incluem defeitos do septo atrial²⁰, heterotaxia²¹, prolapso grave da válvula mitral^{22,23}, e válvula aórtica bicúspide²⁴. O aumento da incidência de DCC em populações com altos níveis de consanguinidade sugere um papel para contribuições genéticas recessivas²⁵.

Curiosamente, uma grande fração da DCC, especialmente em indivíduos gravemente afetados, ocorre em famílias sem outro histórico de DCC. Isso sugere a possibilidade de que uma fração desses casos é atribuível a eventos genéticos de novo, incluindo anormalidades cromossômicas, variantes com menor número de cópias e mutações pontuais. A gravidade da DCC nesses casos provavelmente prejudicará a aptidão reprodutiva, limitando a transmissão dessas mutações de grande efeito e sendo responsável pela ausência de linhagens estendidas que apoiam modos dominantes de transmissão. Coletivamente, esses achados apontam para uma importante contribuição genética para a DCC²⁶.

Esses dados observacionais não permitem saber se a DCC em indivíduos individuais é atribuível a loci únicos com grande efeito, alguns loci com interações epistáticas ou aditivas, efeitos poligênicos de muitos loci ou

várias combinações desses modelos juntos. Além disso, a possibilidade de interação gene-ambiente é uma consideração importante. É provável que o agregado das contribuições genéticas para a DCC não apenas esteja subjacente à DCC estrutural, mas também seja um dos principais contribuintes para as comorbidades, incluindo insuficiência cardíaca, arritmia, resultados neurocognitivos e até mesmo para a observação de que as taxas de câncer são mais altas em adultos acometidos²⁶.

3. PRINCIPAIS DESAFIOS

Conforme mencionado, a inovação contínua no diagnóstico e monitoramento com técnicas avançadas de imagem, biomarcadores e dispositivos, o refinamento das intervenções percutâneas e cirúrgicas, a melhor organização dos cuidados e a pesquisa clínica nas últimas décadas mudaram o panorama dos adultos com DCC. Com isso, uma nova população, pacientes adultos com doença coronariana, surgiu. Porém, o curso clínico de adultos com DCC parece estar associado a muitas sequelas tardias. Hipertensão pulmonar, endocardite, arritmias, incluindo morte súbita e insuficiência cardíaca, são alguns exemplos de complicações frequentemente fatais que preocupam pacientes e profissionais de saúde. Um grande número de pacientes necessita de reoperações, com aumento adicional da mortalidade e morbidade²⁷.

A DCC tem um grande impacto na vida profissional de homens e mulheres, mas seu impacto na participação no trabalho parece ser maior nos homens, que com mais frequência são desempregados ou trabalham por tempo parcial em comparação com a população em geral²⁸. Limitações físicas, deficiências cognitivas, ambição reduzida, traços de personalidade e até discriminação no trabalho podem desempenhar um papel. A atenção a essas questões tem aumentado, pois a participação no trabalho é considerada importante para a qualidade de vida desses indivíduos²⁹.

Outras restrições comuns são as dificuldades em receber pedidos de seguros e hipotecas. Essas limitações parecem não estar relacionadas a fatores clínicos prognósticos, como gravidade do defeito e fração de ejeção do ventrículo esquerdo. Melhorias no conhecimento sobre DCC entre os serviços médicos das companhias de seguros e maior transparência do processo de solicitação de seguro podem facilitar essas barreiras na vida diária de pacientes adultos³⁰. Um subgrupo específico de adultos com DCC são aqueles com síndrome de Down. O subdiagnóstico de DCC e valvular é comum³¹. A avaliação clínica é desafiada por dificuldades no diagnóstico, por exemplo, diferentes valores normais das dimensões ventriculares esquerdas e diferentes respostas ao teste de exercício, provavelmente relacionadas ao estilo de vida sedentário. Isso desafia o cuidado de adultos com comprometimento intelectual²⁸.

O envelhecimento da população com DCC também traz novos desafios. Dado que muitos pacientes são propensos a sequelas residuais, a vigilância ao longo da vida é essencial. Por isso, o primeiro de muitos desafios

é otimizar a transição de pacientes com DCC da cardiologia pediátrica para a cardiologia adulta, para evitar perdas de acompanhamento e garantir que haja cardiologistas especializados suficientes para cuidar dessa população de pacientes em expansão. Outro desafio importante é a ampliação do conhecimento sobre complicações e comorbidades em longo prazo. São necessários maiores esforços para obter uma maior compreensão sobre como prevenir e como tratar estas complicações. Além disso, à medida que as pacientes atingem a idade reprodutiva, o planejamento familiar se torna ainda mais importante e a investigação sobre os riscos e a gestão da gravidez deve ser ampliada. Para melhorar o bem-estar e a vida social dos adultos com DCC, devem ser feitos esforços para melhorar a empregabilidade e a segurabilidade³³.

4. COMPLICAÇÕES TARDIAS

Como o tratamento cirúrgico (precoce) raramente é curativo, muitos adultos com DCC apresentam complicações tardias, incluindo arritmias, insuficiência cardíaca, endocardite, hipertensão pulmonar e necessidade de (re)intervenções. O acompanhamento regular desses pacientes deve se concentrar nos sinais precoces das complicações, no diagnóstico e tratamento precoces e na educação para a prevenção^{34,35}.

4.1 INSUFICIÊNCIA CARDÍACA

A insuficiência cardíaca (IC) é comum na DCC. Em pacientes de Fontan, a prevalência de IC é estimada em 10% a 20% logo após a conclusão e 40% a 50% na idade adulta³⁶. Os mecanismos fisiopatológicos precedentes são principalmente disfunção ventricular sistólica ou diastólica, disfunção valvar e elevação da resistência vascular pulmonar, levando à sobrecarga de fluidos. A terapia médica é agora adaptada com base nesses mecanismos fisiopatológicos, embora muitas vezes não seja completamente compreendida. A ativação do sistema renina-angiotensina-aldosterona, por exemplo, pode não ser o contribuinte fisiopatológico dominante nesse caso³⁷.

O benefício dos agentes β -bloqueadores é incerto, especialmente por causa de a redução da frequência cardíaca e do débito cardíaco, que é menos tolerada em pacientes com fisiologia de ventrículo único. Pacientes com ventrículo direito sistêmico encontram dificuldades semelhantes no tratamento dos sintomas de IC. O tratamento com bloqueadores dos receptores da angiotensina nos pacientes com ventrículo direito sistêmico só pode oferecer benefício caso eles apresentem ativação neuro-hormonal, pois a deterioração também pode ser consequência de procedimentos de redirecionamento atrial, que causam falha no acoplamento atrioventricular e consequente incapacidade de aumentar o volume sistólico com exercício. A insuficiência da válvula tricúspide (sistêmica) também costuma ser um componente importante no desenvolvimento de IC. A pesquisa nessa área, no entanto, é muitas vezes limitada pelo baixo número de pacientes, desfechos inadequados, como ecocardiografia, e curto seguimento³⁸.

A IC esquerda também é muito comum, devido às muitas lesões diferentes do lado esquerdo, cianose prévia, danos colaterais durante cirurgia cardíaca e hipertensão arterial. O tratamento e o reconhecimento precoce são de extrema importância, pois a IC leva a sintomas incapacitantes e a um mau prognóstico, sendo a causa mais comum de morte. Porém, na última década, o número de pacientes com DCC e IC incluídos em ensaios clínicos aumentou e foram desenvolvidas diretrizes específicas³⁹.

4.2 ARRITMIAS

As arritmias são as complicações de longo prazo mais frequentes na população com DCC, sendo a principal causa de morbidade e mortalidade na fase adulta. Adultos com DCC podem apresentar diversas arritmias diferentes. Vias acessórias estão presentes em cerca de 20% dos pacientes com anomalia de Ebstein⁴⁰. A taquicardia reentrante intra-atrial é o mecanismo mais comum de arritmia na população com DCC. Essas arritmias causam sintomas debilitantes, mesmo que a frequência ventricular esteja bem controlada. A condução 1:1 pode causar hipotensão, síncope e até parada cardíaca⁴¹.

A fibrilação atrial é, em sua maioria, resultado do estresse hemodinâmico no átrio, e as lesões associadas mais comuns são estenose aórtica, malformações da valva mitral e ventrículo único não reparado⁴². A incidência dessas arritmias, associadas à gravidade do defeito, ocorre com frequência no pós-operatório e a incidência geralmente aumenta à medida que o paciente envelhece. Arritmias ventriculares graves são raras entre pacientes com DCC durante as primeiras 2 décadas de vida, mas quando a idade adulta chega, a taquicardia ventricular e a morte súbita se tornam um risco grave associado à ventriculotomia, a certos defeitos do septo ventricular, à gravidade do defeito, à tetralogia de Fallot, e à disfunção ventricular grave. Vários modelos de risco foram desenvolvidos^{43,44}.

A disfunção do nódulo sinoatrial também é um distúrbio comum em adultos com DCC, causada por síndromes de isomeria com nódulos sinoatrial ausentes ou duplos ou por trauma cirúrgico direto na artéria durante procedimentos cirúrgicos, como Mustard, Senning, Glenn e Fontan. Sintomas, baixas frequências de repouso ou pausas superiores a 3 segundos são indicações padrão para terapia de estimulação. Da mesma forma, a terapia com marcapasso é indicada para bloqueio atrioventricular na DCC, causado pelo deslocamento do nó atrioventricular na transposição congenitamente corrigida das grandes artérias e comunicação interatrial centrícular ou devido ao estresse mecânico ou hipóxico em procedimentos cirúrgicos e intervencionistas⁴⁵.

A carga das arritmias e bradicardias é alta. Na tetralogia de Fallot, por exemplo, até um terço dos pacientes com tetralogia reparada desenvolvem taquiarritmias atriais sintomáticas na idade adulta, 10% desenvolvem arritmias ventriculares de alto grau e 5% dos pacientes de Fallot necessitam de implante de marcapasso para aquisição cirúrgica bloqueio atrioventricular

ou disfunção do nó sinusal. Após reparos de Senning ou Mustard para transposição das grandes artérias, ocorre perda do ritmo sinusal em 60% dos pacientes no período de 20 anos após a cirurgia. A prevenção, por sua vez, é tentada com maiores refinamentos nas estratégias cirúrgicas, o que resultou em reduções promissoras na incidência de arritmias. Ao lado da terapia medicamentosa e com marcapasso, a ablação por cateter e raramente a intervenção cirúrgica são oportunidades de tratamento^{46,47}.

4.3 HIPERTENSÃO ARTERIAL PULMONAR

A hipertensão arterial pulmonar (HAP) é causada principalmente por shunt intracardiaco da esquerda para a direita, levando à sobrecarga de volume pulmonar. O aumento da carga de volume e pressão pode causar disfunção endotelial irreversível e resistência vascular pulmonar elevada, resultando na reversão do shunt da esquerda para a direita, levando à cianose central, uma condição descrita pela primeira vez por Victor Eisenmenger em 1897. A HAP na doença coronariana é estratificada em 4 categorias de acordo com uma classificação clínica⁴⁸:

- síndrome de Eisenmenger;
- HAP associada a shunts sistêmico-pulmonares prevalentes;
- HAP com defeitos pequenos/coincidentes; e
- HAP após correção do defeito.

A HAP após correção do defeito é a categoria de pacientes mais frequentemente observada. A prevalência da HAP é estimada em 3,2% em adultos nascidos com shunt sistêmico-pulmonar e 100 por milhão na população adulta em geral⁴⁹. A prevalência da HAP aumenta com a idade, de 2,5% abaixo dos 30 anos para 35% nos mais velhos. A prevalência da síndrome de Eisenmenger é estimada em 4% nos principais centros terciários. Quase todos os pacientes com DCC e HAP são sintomáticos, com metade deles na classificação 3 ou 4 da New York Heart Association⁵⁰.

As possíveis intervenções farmacêuticas foram ampliadas com a terapia hoje comprovada para reduzir a mortalidade e a morbidade. O agonista do receptor de prostaciclina oral (Selexipag) é o mais recente tipo de tratamento^{48,51}. Porém, a sobrevivência dos pacientes de Eisenmenger ainda registra melhorias limitadas ao longo do tempo⁵². Dado o mau resultado e o curso incapacitante da HAP, tem havido muito interesse para detectar a fase inicial da HAP. Entre os pacientes com shunts abertos e fechados, a prevalência de suspeita de resistência vascular pulmonar precoce é de 21%, identificada por ecocardiografia de esforço usando o teste Master 2-step⁵³.

Embora os estudos clínicos com Bosentan tenham mostrado uma redução na resistência vascular pulmonar dinâmica, o benefício clínico do tratamento precoce não foi demonstrado até o momento⁵⁴. Pacientes de Fontan não têm hipertensão pulmonar, mas podem sofrer de forma semelhante de resistência vascular pulmonar relativamente aumentada, o que afeta seu desempenho clínico e prognóstico. Vários ensaios com medicamentos para HAP foram realizados em pacientes de Fontan, com

resultados mistos sobre melhora na capacidade de exercício, no tempo de exercício e na classe funcional^{55,56}.

Com as melhorias nos cuidados, prevê-se que a prevalência de HAP em adultos com DCC continuam a diminuir, pois agora muitos shunts são fechados por meios cirúrgicos ou intervencionistas antes que a doença vascular pulmonar possa se desenvolver. Porém, os pacientes que já receberam shunt continuam em risco de desenvolver HAP, especialmente acima dos 50 anos de idade⁵⁷.

4.4 ENDOCARDITE

Na população em geral, a incidência de endocardite infecciosa permaneceu inalterada nas últimas 4 décadas^{58,59}. Mas, entre adultos com DCC com o aumento da população e a implantação de alvos adicionais para infecções, como shunts, condutos e próteses, a incidência tem aumentado. Em um grande centro em Lyon, França, ocorriam 3,5 casos por ano antes de 1990, aumentando para 6 por ano após 1990. Atualmente, a incidência de endocardite infecciosa em pacientes com DCC varia entre 1,4 e 11,5 casos por 1.000 pacientes-ano⁶⁰.

As complicações mais frequentes da endocardite infecciosa são aumento da regurgitação valvar (30%), IC (23%) e êmbolos sistêmicos (20%)⁶¹. Por outro lado, a endocardite nas válvulas Melody parece levar à obstrução da válvula artificial. A taxa de complicações e mortalidade precoce associada à endocardite infecciosa em pacientes com DCC mostrou um declínio de 9% para cerca de 7% nas últimas 2 décadas, possivelmente como resultado de melhores diagnósticos, incluindo ecocardiografia, tomografia computadorizada e tomografia por emissão de pósitrons, tratamento cirúrgico mais precoce e eficiente em 20% dos casos e melhor manejo antibiótico^{62,63}. Os estreptococos continuam sendo os organismos causadores mais comuns, seguidos pelas espécies de estafilococos e pela *Propionibacterium acnes*. O foco principal deve ser a prevenção, com atenção à educação, vigilância odontológica e prevenção de infecções de pele⁶³.

4.5 COMORBIDADES

Idosos com DCC pode desenvolver doença cardiovascular adquirida, como hipertensão, hiperlipidemia e diabetes mellitus. Isso pode ter um impacto adicional no substrato miocárdico anormal, na fisiologia e na anatomia, aumentando o risco de disfunção ventricular, distúrbios do ritmo e IC⁶⁴. É necessária uma atenção crescente à prevenção, uma vez que quase 80% de todos os adultos com DCC já têm pelo menos pelo menos 1 fator de risco cardiovascular⁶⁵.

A hipertensão, já altamente prevalente na população geral, parece estar ainda mais presente em pacientes com DCC, especialmente do sexo masculino, naqueles com coarctação reparada e em indivíduos com doença renal associada à doença coronariana cianótica. Obesidade relacionada à hipertensão, resistência à insulina e dislipidemia se tornou um problema

crescente na população com DCC, com prevalência de 54% de pacientes com índice de massa corporal >25 kg/m² e 20% com índice de massa corporal >30 kg/m²⁶⁴. No Quebec Congenital Heart Disease Database, a dislipidemia foi relatada em 27% dos pacientes com mais de 65 anos de idade⁶⁶.

O diabetes mellitus é tão comum quanto na população em geral, mas um metabolismo anormal da glicose pareceu ser altamente prevalente (44%) em uma coorte consecutiva de 205 adultos (idade média de 24 anos) com DCC complexa. Algum grau de insuficiência renal estava presente em quase metade dos pacientes⁶⁷. É incerto se as malignidades são uma ameaça futura para adultos com DCC devido à radiação excessiva no período altamente suscetível da infância, por exemplo, quase 33 mSv tem sido utilizado em crianças com atresia tricúspide. Porém, resultados conflitantes foram publicados. O grupo de Toronto não detectou excesso de câncer em 4.000 pacientes com pelo menos 1 cateterismo, enquanto um estudo israelense encontrou um risco excessivo de câncer, sendo o linfoma e o melanoma os mais comuns. Melhores equipamentos e métodos de prevenção podem reduzir a exposição à radiação e o risco subsequente de câncer^{68,69}.

Sinais de depressão (em 9% dos pacientes) e ansiedade (27%) foram considerados comuns em uma população adolescente relativamente saudável com DCC. A maior conscientização, o encaminhamento adequado ou a inclusão de um profissional de saúde mental na equipe de cuidados de DCC para o tratamento e a prevenção podem melhorar a qualidade de vida dos adultos acometidos⁷⁰.

5. DIAGNÓSTICO

5.1 ECOCARDIOGRAFIA

A ecocardiografia fetal trouxe um enorme progresso no diagnóstico pré-natal de DCC, permitindo melhor aconselhamento dos pais, orientando o momento e o local ideal do parto, além do planejamento e da consulta adequados entre o cardiologista e o neonatologista. Também facilitou o diagnóstico preciso e o manejo de arritmias fetais, servindo como técnica de orientação de imagem para intervenções como dilatação de válvulas in utero, aliviando uma obstrução grave na tentativa de estimular o crescimento de ventrículos hipoplásicos⁷¹.

Desde a introdução da ecocardiografia fetal, o resultado dos pacientes recém-nascidos foi aprimorado⁷². A ecocardiografia transtorácica e transesofágica melhorou a qualidade de imagem. Novas técnicas de eco foram introduzidas, como imagens Doppler teciduais e análise de deformação, e aguardam validação em larga escala em pacientes com DCC⁷³. A ecocardiografia tridimensional (3D) permite o cálculo de volumes ventriculares comparáveis às medições de ressonância magnética cardiovascular (RMC)⁷⁴. Também é necessário orientar intervenções cardíacas como fechamentos de defeitos no septo atrial, fechamento de

vazamentos paravalvares e dilatação valvar⁷⁵. Um método considerado promissor é a fusão de imagens ecocardiográficas e fluoroscópicas de raios X no laboratório de cateterismo, aparentemente superior na maioria dos casos, com algumas reduções no tempo de fluoroscopia e na dose de radiação⁷⁶.

5.2 RESSONÂNCIA MAGNÉTICA CARDIOVASCULAR

A RMC surgiu nas últimas décadas como uma modalidade de imagem alternativa, complementar e frequentemente superior para a investigação da anatomia e função no paciente com DCC. Tem muitas vantagens sobre outras modalidades de imagem, pois não é limitada por janelas acústicas deficientes, nem requer agentes de contraste iodados ou envolve exposição à radiação ionizante. Imagens rápidas e de alta resolução de anatomia complexa e avaliação quantitativa precisa da fisiologia e função se tornaram possíveis devido aos avanços em hardware e software, incluindo design de bobinas, gradientes mais rápidos, novas sequências de pulso e técnicas de reconstrução de imagem mais rápidas^{73,77}.

Diversas técnicas podem ser utilizadas, como cine RMC, imagem spin-eco, quantificação de fluxo, angiografia 3D com gadolínio, imagem de perfusão e viabilidade miocárdica. Com essas técnicas, uma melhor compreensão da anatomia e da função pode ser obtida^{73,77}. Uma grande quantidade de novos dados se torna disponível com o fluxo RMC 3D, com informações sobre padrões de fluxo, tensão de cisalhamento na parede e perda de energia em diversas condições clínicas, como válvula aórtica bicúspide, pacientes pós-coarctação e aqueles com circulação de Fontan⁷⁸.

5.3 OUTRAS MODALIDADES DE IMAGEM

Semelhante à RMC, a tomografia computadorizada surgiu como uma ferramenta útil para avaliar estruturas extracardíacas, como dimensões da aorta, anatomia intracardíaca, anatomia da artéria coronária e função miocárdica, no adulto com DCC, com redução na dose de radiação^{79,80}. A tomografia por emissão de pósitrons, por sua vez, tem sido pesquisada há muitos anos, permitindo imagens in vivo de processos metabólicos, fisiológicos e patológicos. Evoluiu para um exame de imagem clinicamente indispensável, por exemplo, para o prognóstico de pacientes com HAP idiopática, na avaliação de novas terapias para HAP, mas também para a detecção de inflamação em pacientes com suspeita de endocardite^{81,82}.

A angiotomografia coronariana híbrida fundida e a tomografia por emissão de pósitrons – imagens de perfusão miocárdica podem fornecer informações adicionais para o manejo de pacientes com anomalias complexas das artérias coronárias, além de dados sobre a morfologia e perfusões miocárdicas quantitativas⁸³. As próximas técnicas são a impressão 3D, na qual dados de tomografia computadorizada ou RMC podem ser usados para reconstruir o coração e os vasos. Esses modelos podem ser

usados para visualizar com precisão anatomia complexa, planejar procedimentos cirúrgicos e ensinar alunos e pacientes⁸⁴.

Outra técnica promissora é a holografia digital em tempo real gerada por computador. Como as imagens 3D atuais são deslocadas como um único plano em uma tela bidimensional, isso impede a interação direta e dificulta a percepção da profundidade e das relações espaciais. Essas limitações podem ser superadas com a criação de hologramas dinâmicos em cores 3D em tempo real, facilitando a intervenção do cardiologista e do cirurgião cardíaco na exploração da anatomia exata⁸⁵.

5.4 BIOMARCADORES

Os biomarcadores estão se tornando cada vez mais utilizados à medida que os médicos começam a reconhecer o significado diagnóstico e prognóstico em pacientes com DCC. O BNP (peptídeo natriurético cerebral), um hormônio cardíaco secretado pelos miócitos cardíacos, responde ao estresse da parede ventricular secundário à sobrecarga de volume e pressão. Seus efeitos diuréticos, natriuréticos e vasodilatadores aliviam os efeitos prejudiciais da IC. Os valores de BNP estão elevados na maioria dos adultos com DCC complexa, mas as conclusões para pacientes individuais ainda devem ser tiradas com cautela, pois os valores desse marcador diferem amplamente⁸⁶.

As troponinas, por sua vez, são biomarcadores altamente específicos de dano miocárdico, usadas para identificar infarto do miocárdio. Porém, podem ser liberados em pacientes com IC crônica e hipertensão pulmonar, ou seja, foi encontrada uma relação inversa entre nível de troponina e sobrevida em pacientes com hipertensão pulmonar por DCC⁸⁷. A supressão de tumorigenicidade 2 (ST2) é outro biomarcador promissor de fibrose miocárdica e remodelamento na IC, frequentemente expresso em resposta ao estresse miocárdico, podendo, com isso, servir como um biomarcador útil em pacientes com ICC aguda e crônica⁸⁸. Outros biomarcadores promissores são galectina, procalcitonina, fator de diferenciação de crescimento 15, adrenomodulina e cistatina C⁸⁹. Embora a posição exata dos biomarcadores ainda precise ser determinada, eles serão em breve incorporados na prática clínica diária para estratificação de risco e otimização de regimes terapêuticos⁹⁰.

6. INTERVENÇÕES

6.1 MEDICAÇÃO

Nas últimas décadas, várias pesquisas foram realizadas para avaliar o benefício de intervenções farmacêuticas em pacientes com DCC. Populações específicas têm sido cada vez mais estudadas, a exemplo dos estudos com agentes β -bloqueadores e inibidores da enzima conversora de angiotensina/bloqueadores dos receptores de angiotensina realizados em pacientes com ventrículo direito sistêmico, embora com achados mistos. A

realização desses ensaios disseminou não apenas mais conhecimento sobre os benefícios de medicamentos específicos, mas também resultou em melhor compreensão da fisiopatologia⁹¹.

Nos casos de HAP, muitos ensaios foram realizados com o objetivo de analisar parâmetros clínicos e hemodinâmicos, biomarcadores, qualidade de vida e, mais recentemente, eventos clínicos, incluindo mortalidade. Bosentana, sildenafil, riocugate e prostaciclina são intervenções farmacêuticas com benefícios no tratamento da HAP que mudaram o prognóstico de, por exemplo, pacientes de Eisenmenger^{92,93}. Outros fármacos estudados na DCC são a rosuvastatina na progressão da estenose aórtica⁹⁴, ramipril na função ventricular direita em Fallo⁹⁵, bosentana na capacidade de exercício em pacientes de Fontan⁵⁵ e losartana na síndrome de Marfan⁹⁶.

6.2 PROCEDIMENTOS BASEADOS EM CATETER

Por muito tempo, a cirurgia tem sido o principal método de tratamento de pacientes com DCC. Com o desenvolvimento das técnicas de cateter, as intervenções percutâneas substituíram algumas formas de cirurgia, mas também ampliaram as opções terapêutica. O fechamento percutâneo da comunicação interatrial tipo 2, por exemplo, se tornou o tratamento de escolha, com exceção de defeitos grandes ou posicionados excêntricamente que exigem procedimento cirúrgico. As técnicas e os dispositivos disponíveis avançaram rapidamente desde que Mills & King⁹⁷ relataram o primeiro fechamento transcater de um defeito do septo atrial tipo 2 em humanos em 1976.

Vários dispositivos foram desenvolvidos e testados quanto à sua taxa de fechamento, segurança geral, facilidade de implantação, recuperabilidade e capacidade de fechar grandes defeitos. A erosão da aorta é uma das principais preocupações atualmente⁹⁸. O fechamento cirúrgico da persistência do canal arterial tem sido realizado há mais de 60 anos. O fechamento transcater de um canal arterial patente foi introduzido em 1967 e se tornou o tratamento de escolha para a maioria dos canais arteriais patente após o período neonatal⁹⁹. A embolização transcater, por sua vez, é o tratamento eleito para colaterais aortopulmonares, fístulas arteriovenosas pulmonares, colaterais venosas e coronárias e fístulas arteriais, substituindo a intervenção cirúrgica na maioria dos casos¹⁰⁰.

As tentativas percutâneas de fechar defeitos se expandiram para todos os tipos de defeitos do septo ventricular, mas esses resultados têm sido menos bem-sucedidos¹⁰¹. A valvoplastia com balão para estenose da válvula aórtica e pulmonar é viável somente se não houver calcificação. Nos últimos 10 anos, grandes avanços foram realizados com a implantação percutânea de válvulas artificiais na posição da válvula pulmonar, limitando o número de operações necessárias ao longo da vida de pacientes com condutos ventrículo direito-artéria pulmonar¹⁰².

Desenvolvimentos adicionais foram implantados em procedimentos híbridos combinando substituição da via de saída do ventrículo direito com implante de stent de ramo híbrido na artéria pulmonar¹⁰³. Mudanças técnicas e iniciativas de conscientização reduziram a dose de radiação em pacientes com DCC submetidos a cateterismo cardíaco, reduzindo a quantidade de intervenções relacionadas ao cateter¹⁰⁴.

6.3 DISPOSITIVOS

A introdução de dispositivos cardíacos com capacidade de restaurar o ritmo cardíaco em caso de arritmias potencialmente fatais teve um grande impacto nas possibilidades de tratamento de pacientes com DCC. Uma das primeiras análises sobre o resultado de desfibriladores cardíacos internos em pacientes de Fallot foi realizada em 2008. Nesse estudo multicêntrico, foram determinados fatores de risco clínicos para choque apropriado e desenvolvido um modelo de risco que, posteriormente, se tornou amplamente adotado, causando um grande impacto no tratamento desses pacientes⁴³.

Como a morte súbita não se limita aos pacientes de Fallot, pois pode ocorrer em todos os tipos de doença coronariana, mesmo naqueles com lesão leve, permanece uma grande necessidade de mais estudos prospectivos, assim como um acompanhamento contínuo de todos os adultos com DCC¹⁰⁵. Embora os efeitos benéficos cumulativos sejam pequenos – provavelmente maiores em pacientes com DCC do que em pacientes com doença cardíaca adquirida –, as altas taxas de choques inapropriados e complicações exigem uma avaliação caso a caso dos custos e benefícios¹⁰⁶. A terapia de ressinchronização cardíaca é uma terapia estabelecida em pacientes com doença cardíaca adquirida e IC medicamente refratária. Embora essa terapia tenha sido relatada como eficaz em pequenas séries de pacientes com DCC e no manejo perioperatório, as diretrizes da ESC não forneceram recomendações específicas¹⁰⁷.

Apesar de todos os esforços com terapia médica, de ressinchronização cardíaca e cardioversores/desfibriladores implantáveis, a IC continua tendo um prognóstico ruim. O número de corações doados para realizar transplantes cardíacos nesses pacientes permanece baixo e inadequado. Na última década, o suporte circulatório mecânico com dispositivos de assistência ventricular evoluiu rapidamente. Dispositivos de assistência ventricular auxiliam e apoiam a circulação, sendo utilizados cada vez mais em pacientes com IC avançada. Estes dispositivos podem agora ser utilizados como ponte para o transplante cardíaco, na determinação da elegibilidade do transplante, como terapia de destino ou como ponte para a recuperação. Várias bombas foram desenvolvidas atualmente com a terceira geração de dispositivos para suporte de ventrículo único e para dispositivos de suporte biventricular, como o dispositivo paracorpóreo e o coração artificial total¹⁰⁸.

A porcentagem de pacientes com DCC submetidos à cirurgia de transplante cardíaco está bem abaixo de 5% da população transplantada. O

resultado inicial em pacientes com DCC é pior em comparação com outros grupos de pacientes transplantados, com maior risco de falência do enxerto e risco 2 vezes maior de mortalidade. Porém, a sobrevivência a longo prazo após o transplante é melhor em pacientes com DCC em comparação com pacientes com outros diagnósticos pré-transplante¹⁰⁹. Embora o uso de dispositivos de assistência e o transplante cardíaco para pacientes com DCC ainda sejam limitados, são métodos em rápida evolução e altamente relevantes para o tratamento de acometidos¹¹⁰.

6.4 CIRURGIA

A primeira ligadura bem-sucedida de um canal arterial patente foi realizada em 1938, sendo o reparo intracardiaco praticado em larga escala após o desenvolvimento da tecnologia de circulação extracorpórea na década de 1950. A possibilidade de hipotermia profunda com parada circulatória na década de 1970 tornou a cirurgia cardíaca reconhecida na redução da morbimortalidade de pacientes nascidos com DCC^{111,112}.

Métodos, como a abordagem da cirurgia da raiz da aorta, por exemplo, mudaram nos últimos anos. Inicialmente, a substituição total da raiz por conduto valvulado era o procedimento de escolha para pacientes com raiz aórtica dilatada, independentemente da função da válvula aórtica. A cirurgia restaura a função da válvula aórtica e elimina o risco de dissecação da raiz da aorta, mas apresenta riscos tromboembólicos e hemorrágicos a longo prazo. Desde o início desse século, a substituição radicular poupadora de válvula tem apresentado resultados satisfatórios a curto e longo prazo. O método reduz riscos de sangramento, mas a apresenta um pequeno risco de regurgitação aórtica grave, necessitando de reoperação subsequente com uma incidência de cerca de 1,3% ao ano^{111,112}. Recentemente, uma abordagem preventiva foi desenvolvida usando um suporte externo personalizado da raiz da aorta com uma manga de malha, diminuindo assim a formação de aneurismas nesses pacientes¹¹³.

7. OUTROS ASPECTOS RELEVANTES NA DCC

7.1 GRAVIDEZ

Com base em número limitado de casos foi possível constatar que mulheres com DCC corriam risco de mortalidade e morbidade materna, sendo Eisenmenger e IC considerados os principais fatores de risco¹¹⁴. Paralelamente às diretrizes¹¹⁵⁻¹¹⁷, a investigação clínica desenvolveu modelos para avaliar o risco de complicações maternas e neonatais. O estudo CARPREG¹¹⁸, um estudo multicêntrico prospectivo sobre resultados de gravidez em mulheres com doença cardíaca, por exemplo, relatou uma taxa de complicações de 13%, como edema pulmonar, arritmias, acidente vascular cerebral e morte cardíaca. Em 20% das pacientes, ocorreram complicações neonatais importantes. O escore de risco desenvolvido foi o primeiro a adicionar avaliação clínica sobre o resultado da gravidez.

Posteriormente, outros escores de risco foram disponibilizados^{119,120}. Válvulas mecânicas, função prejudicada do ventrículo e obstrução grave foram identificadas como determinantes adicionais de complicações. Um obstáculo clínico contínuo continua sendo o manejo da anticoagulação em mulheres com válvulas mecânicas. Até o momento, não existe uma estratégia de anticoagulação ideal, com todos os regimes apresentando seus riscos e benefícios para a mãe e o feto. Como a maioria das mulheres com DCC considera engravidar, atualmente recomenda-se que elas sejam atendidas em centros médicos especializados, capacitados em¹²¹:

- aconselhamento pré-concepcional, incluindo avaliação de risco;
- fornecimento de aconselhamento contraceptivo apropriado; e
- fornecimento de um monitoramento rigoroso durante e após a gravidez, com estreita interação com o obstetra para minimizar os riscos para a mãe e o bebê.

7.2 PRÁTICA DE EXERCÍCIOS FÍSICOS

Pacientes com DCC costumavam ser excessivamente restringidos por médicos, pais e educadores, devido a percepções erradas sobre riscos e benefícios atividade física¹²³. Atualmente, muitos pacientes com DCC ainda têm uma capacidade de exercício reduzida e um nível reduzido de atividade física¹²⁴. Mas, como a capacidade de exercício tem sido considerada um importante preditor de resultados de saúde e sobrevivência, muito esforço tem sido feito para determinar os benefícios dos programas de exercício nesses pacientes. Dados de um estudo randomizado incluindo pacientes com ventrículo direito sistêmico mostrou melhora da capacidade de exercício sem eventos adversos¹²⁵. Também em pacientes com alto risco de morte súbita, o treinamento combinado aeróbio/resistência pareceu ser seguro, resultando até mesmo em redução de arritmias ventriculares¹²⁶.

Além dos benefícios específicos na DCC, a atividade física regular levam à adoção de um estilo de vida saudável, sendo benéfica para prevenir doenças cardíacas adquiridas mais tarde na vida. Também pode melhorar o desempenho motor, emocional, social e intelectual. Foram desenvolvidas diretrizes para apoiar o julgamento e aconselhamento clínico individual sobre a prática de exercícios, sendo as investigações futuras capazes de evidenciar os potenciais riscos e benefícios a longo prazo da prática esportiva de adultos com DCC¹²³.

REFERÊNCIAS

1. Hoffman JI, Kaplan S. The incidence of congenital heart disease. *J Am Coll Cardiol.* 2002;39(12):1890–900.
2. Park MK. *Pediatric cardiology for practitioners.* 4a ed. St Louis: Mosby; 2002.

3. Anderson RH, Baker EJ, Penny D, Redington AN, Rigby ML, Wernovsky J. Paediatric cardiology. 3a ed. Philadelphia: Elsevier; 2009.
4. Triedman JK, Newburger JW. Trends in congenital heart disease. The next decade. *Circulation*. 2016;133:2716–33.
5. van der Linde D, Konings EE, Slager MA, Witsenburg M, Helbing WA, Takkenberg JJ, Roos-Hesselink JW. Birth prevalence of congenital heart disease worldwide: a systematic review and meta-analysis. *J Am Coll Cardiol*. 2011;58:2241–2247.
6. Gelb BD. History of our understanding of the causes of congenital heart disease. *Circ Cardiovasc Genet*. 2015;8:529–536.
7. Leirgul E, Fomina T, Brodwall K, Greve G, Holmstrøm H, Vollset SE, Tell GS, Øyen N. Birth prevalence of congenital heart defects in Norway 1994–2009—a nationwide study. *Am Heart J*. 2014;168:956–964.
8. Kwan GF, Mayosi BM, Mocumbi AO, Miranda JJ, Ezzati M, Jain Y, Robles G, Benjamin EJ, Subramanian SV, Bukhman G. Endemic Cardiovascular Diseases of the Poorest Billion. *Circulation*. 2016;133:2561–2575.
9. Blalock A, Taussig HB. Landmark article May 19, 1945: the surgical treatment of malformations of the heart in which there is pulmonary stenosis or pulmonary atresia. By Alfred Blalock and Helen B. Taussig. *JAMA*. 1984;251:2123–2138.
10. Marelli AJ, Ionescu-Iltu R, Mackie AS, Guo L, Dendukuri N, Kaouache M. Lifetime prevalence of congenital heart disease in the general population from 2000 to 2010. *Circulation*. 2014;130:749–756.
11. Egbe A, Lee S, Ho D, Uppu S, Srivastava S. Prevalence of congenital anomalies in newborns with congenital heart disease diagnosis. *Ann Pediatr Cardiol*. 2014;7:86–91.
12. Bjornard K, Riehle-Colarusso T, Gilboa SM, Correa A. Patterns in the prevalence of congenital heart defects, metropolitan Atlanta, 1978 to 2005. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol*. 2013;97:87–94.
13. G, Boyd HA, Wohlfahrt J, Jensen PK and Melbye M. National time trends in congenital heart defects, Denmark, 1977–2005. *Am Heart J*. 2009;157:467–473 e1.
14. Jacobs EG, Leung MP, Karlberg J. Distribution of symptomatic congenital heart disease in Hong Kong. *Pediatr Cardiol*. 2000;21:148–157.
15. Wang X, Li P, Chen S, Xi L, Guo Y, Guo A, Sun K. Influence of genes and the environment in familial congenital heart defects. *Mol Med Rep*. 2014;9:695–700.
16. Hyatt BA, Lohr JL, Yost HJ. Initiation of vertebrate left-right axis formation by maternal Vg1. *Nature*. 1996;384:62–65.

17. Herskind AM, Almind Pedersen D, Christensen K. Increased prevalence of congenital heart defects in monozygotic and dizygotic twins. *Circulation*. 2013;128:1182–1188.
18. Øyen N, Poulsen G, Boyd HA, Wohlfahrt J, Jensen PK, Melbye M. Recurrence of congenital heart defects in families. *Circulation*. 2009;120:295–301.
19. Oyen N, Poulsen G, Wohlfahrt J, Boyd HA, Jensen PK, Melbye M. Recurrence of discordant congenital heart defects in families. *Circ Cardiovasc Genet*. 2010;3:122–128.
20. Schott JJ, Benson DW, Basson CT, Pease W, Silberbach GM, Moak JP, Maron BJ, Seidman CE, Seidman JG. Congenital heart disease caused by mutations in the transcription factor NKX2-5. *Science*. 1998;281:108–111.
21. Gebbia M, Ferrero GB, Pilia G, Bassi MT, Aylsworth A, Penman-Splitt M, Bird LM, Bamforth JS, Burn J, Schlessinger D, Nelson DL, Casey B. X-linked situs abnormalities result from mutations in ZIC3. *Nat Genet*. 1997;17:305–308.
22. Dina C, Bouatia-Naji N, Tucker N, et al; PROMESA Investigators; MVPFrance; Leducq Transatlantic MITRAL Network. Genetic association analyses highlight biological pathways underlying mitral valve prolapse. *Nat Genet*. 2015;47:1206–1211.
23. Durst R, Sauls K, Peal DS, et al. Mutations in DCHS1 cause mitral valve prolapse. *Nature*. 2015;525:109–113.
24. Garg V, Muth AN, Ransom JF, Schluterman MK, Barnes R, King IN, Grossfeld PD, Srivastava D. Mutations in NOTCH1 cause aortic valve disease. *Nature*. 2005;437:270–274.
25. Shieh JT, Bittles AH, Hudgins L. Consanguinity and the risk of congenital heart disease. *Am J Med Genet A*. 2012;158A:1236–1241.
26. Gurvitz M, Ionescu-Ittu R, Guo L, Eisenberg MJ, Abrahamowicz M, Pilote L, Marelli AJ. Prevalence of cancer in adults with congenital heart disease compared with the general population. *Am J Cardiol*. 2016;118:1742–1750.
27. Zomer AC, Verheugt CL, Vaartjes I, Uiterwaal CS, Langemeijer MM, Koolbergen DR, Hazekamp MG, van Melle JP, Konings TC, Bellersen L, Grobbee DE, Mulder BJ. Surgery in adults with congenital heart disease. *Circulation*. 2011;124:2195–2201.
28. Sluman MA, Zomer AC, Vaartjes I, Bouma BJ, Mulder BJ. Congenital heart disease may hurt men more than women in job participation. *Int J Cardiol*. 2014;172:230–232.
29. Zomer AC, Vaartjes I, Grobbee DE, Mulder BJ. Adult congenital heart disease: new challenges. *Int J Cardiol*. 2013;163:105–107.

30. Sluman MA, Apers S, Bouma BJ, van Melle JP, Peels CH, Post MC, Waskowsky WM, Moons P, Mulder BJ. Uncertainties in insurances for adults with congenital heart disease. *Int J Cardiol.* 2015;186:93–95.
31. Vis JC, de Bruin-Bon RH, Bouma BJ, Huisman SA, Imschoot L, van den Brink K, Mulder BJ. Congenital heart defects are under-recognised in adult patients with Down's syndrome. *Heart.* 2010;96:1480–1484.
32. Vis JC, De Bruin-Bon HA, Bouma BJ, Huisman SA, Imschoot L, van den Brink K, Mulder BJ. Adults with Down syndrome have reduced cardiac response after light exercise testing. *Neth Heart J.* 2012;20:264–269.
33. Balkin EM, Wolfe J, Ziniel SI, Lang P, Thiagarajan R, Dillis S, Fynn-Thompson F, Blume ED. Physician and parent perceptions of prognosis and end-of-life experience in children with advanced heart disease. *J Palliat Med.* 2015;18:318–323.
34. Warnes CA. The adult with congenital heart disease: born to be bad? *J Am Coll Cardiol.* 2005;46:1–8.
35. Verheugt CL, Uiterwaal CS, van der Velde ET, Meijboom FJ, Pieper PG, Vliegen HW, van Dijk AP, Bouma BJ, Grobbee DE, Mulder BJ. Gender and outcome in adult congenital heart disease. *Circulation.* 2008;118:26–32.
36. Norozi K, Wessel A, Alpers V, Arnhold JO, Geyer S, Zoega M, Buchhorn R. Incidence and risk distribution of heart failure in adolescents and adults with congenital heart disease after cardiac surgery. *Am J Cardiol.* 2006;97:1238–1243.
37. Stout KK, Broberg CS, Book WM, et al; American Heart Association Council on Clinical Cardiology, Council on Functional Genomics and Translational Biology, and Council on Cardiovascular Radiology and Imaging. Chronic heart failure in congenital heart disease: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation.* 2016;133:770–801.
38. Winter MM, Bouma BJ, Groenink M, Konings TC, Tijssen JG, van Veldhuisen DJ, Mulder BJ. Latest insights in therapeutic options for systemic right ventricular failure: a comparison with left ventricular failure. *Heart.* 2009;95:960–963.
39. van der Bom T, Winter MM, Bouma BJ, Groenink M, Vliegen HW, Pieper PG, van Dijk AP, Sieswerda GT, Roos-Hesselink JW, Zwinderman AH, Mulder BJ. Effect of valsartan on systemic right ventricular function: a double-blind, randomized, placebo-controlled pilot trial. *Circulation.* 2013;127:322–330.
40. Smith WM, Gallagher JJ, Kerr CR, Sealy WC, Kasell JH, Benson DW Jr, Reiter MJ, Sterba R, Grant AO. The electrophysiologic basis and management of symptomatic recurrent tachycardia in patients with Ebstein's anomaly of the tricuspid valve. *Am J Cardiol.* 1982;49:1223–1234.

41. Garson A Jr, Bink-Boelkens M, Hesslein PS, Hordof AJ, Keane JF, Neches WH, Porter CJ. Atrial flutter in the young: a collaborative study of 380 cases. *J Am Coll Cardiol.* 1985;6:871–878.
42. Kirsh JA, Walsh EP, Triedman JK. Prevalence of and risk factors for atrial fibrillation and intra-atrial reentrant tachycardia among patients with congenital heart disease. *Am J Cardiol.* 2002;90:338–340.
43. Khairy P, Harris L, Landzberg MJ, Viswanathan S, Barlow A, Gatzoulis MA, Fernandes SM, Beauchesne L, Therrien J, Chetaille P, Gordon E, Vonder Muhll I, Cecchin F. Implantable cardioverter-defibrillators in tetralogy of Fallot. *Circulation.* 2008;117:363–370.
44. Koyak Z, de Groot JR, Bouma BJ, Zwinderman AH, Silversides CK, Oechslin EN, Budts W, Van Gelder IC, Mulder BJM, Harris L. Sudden cardiac death in adult congenital heart disease: can the unpredictable be foreseen? *Eurospace.* 2016;pii: euw060.
45. Walsh EP, Cecchin F. Arrhythmias in adult patients with congenital heart disease. *Circulation.* 2007;115:534–545.
46. Deanfield J, Camm J, Macartney F, Cartwright T, Douglas J, Drew J, de Leval M, Stark J. Arrhythmia and late mortality after Mustard and Senning operation for transposition of the great arteries. An eight-year prospective study. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1988;96:569–576.
47. Love BA, Mehta D, Fuster VF. Evaluation and management of the adult patient with transposition of the great arteries following atrial-level (Senning or Mustard) repair. *Nat Clin Pract Cardiovasc Med.* 2008;5:454–467.
48. Galiè N, Humbert M, Vachiery JL, et al. 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: The Joint Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS): Endorsed by: Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC), International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT). *Eur Respir J.* 2015;46:903–975.
49. van Riel AC, Schuurung MJ, van Hessen ID, Zwinderman AH, Cozijnsen L, Reichert CL, Hoorntje JC, Wagenaar LJ, Post MC, van Dijk AP, Hoendermis ES, Mulder BJ, Bouma BJ. Contemporary prevalence of pulmonary arterial hypertension in adult congenital heart disease following the updated clinical classification. *Int J Cardiol.* 2014;174:299–305.
50. Diller GP, Gatzoulis MA. Pulmonary vascular disease in adults with congenital heart disease. *Circulation.* 2007;115:1039–1050.
51. Sitbon O, Channick R, Chin KM, et al; GRIPHON Investigators. Selexipag for the Treatment of Pulmonary Arterial Hypertension. *N Engl J Med.* 2015;373:2522–2533.

52. Diller GP, Kempny A, Inuzuka R, Radke R, Wort SJ, Baumgartner H, Gatzoulis MA, Dimopoulos K. Survival prospects of treatment naïve patients with Eisenmenger: a systematic review of the literature and report of own experience. *Heart*. 2014;100:1366–1372.
53. Van Riel AC, de Bruin-Bon RH, Gertsen EC, Blok IM, Mulder BJ, Bouma BJ. Simple stress echocardiography unmasks early pulmonary vascular disease in adult congenital heart disease. *Int J Cardiol*. 2015;197:312–314.
54. Van De Bruaene A, Jansen K, De Meester P, Delcroix M, Voigt J-U, Gabriels C, Moons P, Budts W. Bosentan for mild pulmonary vascular disease in ASD patients (the BOMPA trial): a double-blind, randomized controlled, pilot trial. *Int J Cardiol*. 2013;168:5081–5082.
55. Hebert A, Mikkelsen UR, Thilen U, Idorn L, Jensen AS, Nagy E, Hanseus K, Sørensen KE, Søndergaard L. Bosentan improves exercise capacity in adolescents and adults after Fontan operation: the TEMPO (Treatment With Endothelin Receptor Antagonist in Fontan Patients, a Randomized, Placebo-Controlled, Double-Blind Study Measuring Peak Oxygen Consumption) study. *Circulation*. 2014;130:2021–2030.
56. Schuurung MJ, Vis JC, van Dijk AP, van Melle JP, Vliegen HW, Pieper PG, Sieswerda GT, de Bruin-Bon RH, Mulder BJ, Bouma BJ. Impact of bosentan on exercise capacity in adults after the Fontan procedure: a randomized controlled trial. *Eur J Heart Fail*. 2013;15:690–698.
57. van der Bom T, Zomer AC, Zwinderman AH, Meijboom FJ, Bouma BJ, Mulder BJ. The changing epidemiology of congenital heart disease. *Nat Rev Cardiol*. 2011;8:50–60. doi: 10.1038/nrcardio.2010.166.
58. DeSimone DC, Tleyjeh IM, Correa de Sa DD, Anavekar NS, Lahr BD, Sohail MR, Steckelberg JM, Wilson WR, Baddour LM. Temporal trends in infective endocarditis epidemiology from 2007 to 2013 in Olmsted County, MN. *Am Heart J*. 2015;170:830–836.
59. Tleyjeh IM, Steckelberg JM, Murad HS, Anavekar NS, Ghomrawi HM, Mirzoyev Z, Moustafa SE, Hoskin TL, Mandrekar JN, Wilson WR, Baddour LM. Temporal trends in infective endocarditis: a populationbased study in Olmsted County, Minnesota. *JAMA*. 2005;293:3022–3028.
60. Morris CD, Reller MD, Menashe VD. Thirty-year incidence of infective endocarditis after surgery for congenital heart defect. *JAMA*. 1998;279:599–603.
61. Niwa K, Nakazawa M, Tateno S, Yoshinaga M, Terai M. Infective endocarditis in congenital heart disease: Japanese national collaboration study. *Heart*. 2005;91:795–800.
62. Di Filippo S, Delahaye F, Semiond B, Celard M, Henaine R, Ninet J, Sassolas F, Bozio A. Current patterns of infective endocarditis in congenital heart disease. *Heart*. 2006;92:1490–1495.

63. Chambers JB, Dayer M, Prendergast BD, Sandoe J, Westaby S, Thornhill M; British Heart Valve Society. Beyond the antibiotic prophylaxis of infective endocarditis: the problem of dental surveillance. *Heart*. 2013;99:363–364.
64. Bhatt AB, Foster E, Kuehl K, Alpert J, Brabeck S, Crumb S, Davidson WR Jr, Earing MG, Ghoshhajra BB, Karamlou T, Mital S, Ting J, Tseng ZH; American Heart Association Council on Clinical Cardiology. Congenital heart disease in the older adult: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2015;131:1884–1931.
65. Moons P, Van Deyk K, Dedroog D, Troost E, Budts W. Prevalence of cardiovascular risk factors in adults with congenital heart disease. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil*. 2006;13:612–616.
66. Afilalo J, Therrien J, Pilote L, Ionescu-Iltu R, Martucci G, Marelli AJ. Geriatric congenital heart disease: burden of disease and predictors of mortality. *J Am Coll Cardiol*. 2011;58:1509–1515.
67. Ohuchi H, Miyamoto Y, Yamamoto M, Ishihara H, Takata H, Miyazaki A, Yamada O, Yagihara T. High prevalence of abnormal glucose metabolism in young adult patients with complex congenital heart disease. *Am Heart J*. 2009;158:30–39.
68. McLaughlin JR, Kreiger N, Sloan MP, Benson LN, Hilditch S, Clarke EA. An historical cohort study of cardiac catheterization during childhood and the risk of cancer. *Int J Epidemiol*. 1993;22:584–591.
69. Modan B, Keinan L, Blumstein T, Sadetzki S. Cancer following cardiac catheterization in childhood. *Int J Epidemiol*. 2000;29:424–428.
70. Wang Q, Hay M, Clarke D, Menahem S. The prevalence and predictors of anxiety and depression in adolescents with heart disease. *J Pediatr*. 2012;161:943–946.
71. Jone PN, Schowengerdt KO Jr. Prenatal diagnosis of congenital heart disease. *Pediatr Clin North Am*. 2009;56:709–715.
72. Verheijen PM, Lisowski LA, Stoutenbeek P, Hitchcock JF, Brenner JI, Copel JA, Kleinman CS, Meijboom EJ, Bennink GB. Prenatal diagnosis of congenital heart disease affects preoperative acidosis in the newborn patient. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2001;121:798–803.
73. Broberg C, Meadows AK. Advances in imaging: the impact on the care of the adult with congenital heart disease. *Prog Cardiovasc Dis*. 2011;53:293–304.
74. Grewal J, Majdalany D, Syed I, Pellikka P, Warnes CA. Three-dimensional echocardiographic assessment of right ventricular volume and function in adult patients with congenital heart disease: comparison with magnetic resonance imaging. *J Am Soc Echocardiogr*. 2010;23:127–133.

75. Kuo BT, Whitbeck MG, Gurley JC, Smith MD. Double atrial septal defect: diagnosis and closure guidance with 3D transesophageal echocardiography. *Echocardiography*. 2011;28:E115–E117.
76. Jone PN, Ross MM, Bracken JA, Mulvahill MJ, Di Maria MV, Fagan TE. Feasibility and safety of using a fused echocardiography/fluoroscopy imaging system in patients with congenital heart disease. *J Am Soc Echocardiogr*. 2016;29:513–521.
77. Bandettini WP, Arai AE. Advances in clinical applications of cardiovascular magnetic resonance imaging. *Heart*. 2008;94:1485–1495.
78. van Ooij P, Garcia J, Potters WV, Malaisrie SC, Collins JD, Carr JC, Markl M, Barker AJ. Age-related changes in aortic 3D blood flow velocities and wall shear stress: Implications for the identification of altered hemodynamics in patients with aortic valve disease. *J Magn Reson Imaging*. 2016;43:1239–1249.
79. Wiant A, Nyberg E, Gilkeson RC. CT evaluation of congenital heart disease in adults. *AJR Am J Roentgenol*. 2009;193:388–396.
80. Bret-Zurita M, Cuesta E, Cartón A, Díez J, Aroca Á, Oliver JM, Gutiérrez-Larraya F. Usefulness of 64-detector computed tomography in the diagnosis and management of patients with congenital heart disease. *Rev Esp Cardiol Engl Ed*. 2014;67:898–905.
81. Fang W, Zhao L, Xiong CM, Ni XH, He ZX, He JG, Wilkins MR. Comparison of 18F-FDG uptake by right ventricular myocardium in idiopathic pulmonary arterial hypertension and pulmonary arterial hypertension associated with congenital heart disease. *Pulm Circ*. 2012;2:365–372.
82. Pizzi MN, Roque A, Fernández-Hidalgo N, et al. Improving the Diagnosis of Infective Endocarditis in Prosthetic Valves and Intracardiac Devices With 18F-Fluorodeoxyglucose Positron Emission Tomography/Computed Tomography Angiography: Initial Results at an Infective Endocarditis Referral Center. *Circulation*. 2015;132:1113–1126.
83. Gräni C, Benz DC, Possner M, Clerc OF, Mikulicic F, Vontobel J, Stehli J, Fuchs TA, Pazhenkottil AP, Gaemperli O, Kaufmann PA, Buechel RR. Fused cardiac hybrid imaging with coronary computed tomography angiography and positron emission tomography in patients with complex coronary artery anomalies. *Congenit Heart Dis*. 2017;12:49–57.
84. Anwar S, Singh GK, Varughese J, Nguyen H, Billadello JJ, Sheybani EF, Woodard PK, Manning P, Eghtesady P. 3D printing in complex congenital heart disease: across a spectrum of age, pathology, and imaging techniques. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2016.
85. Bruckheimer E, Rotschild C, Dagan T, Amir G, Kaufman A, Gelman S, Birk E. Computer-generated real-time digital holography: first time use in clinical medical imaging. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2016;17:845–849.

86. Eindhoven JA, van den Bosch AE, Jansen PR, Boersma E, Roos-Hesselink JW. The usefulness of brain natriuretic peptide in complex congenital heart disease: a systematic review. *J Am Coll Cardiol.* 2012;60:2140–2149.
87. Schuurung MJ, van Riel AC, Vis JC, Duffels MG, van Straalen JP, Boekholdt SM, Tijssen JG, Mulder BJ, Bouma BJ. High-sensitivity troponin T is associated with poor outcome in adults with pulmonary arterial hypertension due to congenital heart disease. *Congenit Heart Dis.* 2013;8:520–526.
88. Hauser JA, Demyanets S, Rusai K, Goritschan C, Weber M, Panesar D, Rindler L, Taylor AM, Marculescu R, Burch M, Wojta J, Michel-Behnke I. Diagnostic performance and reference values of novel biomarkers of paediatric heart failure. *Heart.* 2016;102:1633–1639.
89. Blok IM, van Riel AC, Schuurung MJ, de Bruin-Bon RH, van Dijk AP, Hoendermis ES, Zwinderman AH, Mulder BJ, Bouma BJ. The role of cystatin C as a biomarker for prognosis in pulmonary arterial hypertension due to congenital heart disease. *Int J Cardiol.* 2016;209:242–247.
90. Ghashghaei R, Arbit B, Maisel AS. Current and novel biomarkers in heart failure: bench to bedside. *Curr Opin Cardiol.* 2016;31:191–195.
91. Doughan AR, McConnell ME, Book WM. Effect of beta blockers (carvedilol or metoprolol XL) in patients with transposition of great arteries and dysfunction of the systemic right ventricle. *Am J Cardiol.* 2007;99:704–706.
92. Galiè N, Beghetti M, Gatzoulis MA, Granton J, Berger RM, Lauer A, Chiossi E, Landzberg M; Bosentan Randomized Trial of Endothelin Antagonist Therapy-5 (BREATHE-5) Investigators. Bosentan therapy in patients with Eisenmenger syndrome: a multicenter, double-blind, randomized, placebo-controlled study. *Circulation.* 2006;114:48–54.
93. Rosenkranz S, Ghofrani HA, Beghetti M, Ivy D, Frey R, Fritsch A, Weimann G, Saleh S, Apitz C. Riociguat for pulmonary arterial hypertension associated with congenital heart disease. *Heart.* 2015;101:1792–1799.
94. van der Linde D, Yap SC, van Dijk AP, Budts W, Pieper PG, van der Burgh PH, Mulder BJ, Witsenburg M, Cuypers JA, Lindemans J, Takkenberg JJ, Roos-Hesselink JW. Effects of rosuvastatin on progression of stenosis in adult patients with congenital aortic stenosis (PROCAS Trial). *Am J Cardiol.* 2011;108:265–271.
95. Babu-Narayan SV, Uebing A, Davlouros PA, Kemp M, Davidson S, Dimopoulos K, Bayne S, Pennell DJ, Gibson DG, Flather M, Kilner PJ, Li W, Gatzoulis MA. Randomised trial of ramipril in repaired tetralogy of Fallot and pulmonary regurgitation: the APPROPRIATE study (Ace inhibitors for Potential PRevention Of the deleterious effects of Pulmonary Regurgitation In Adults with repaired TEtralogy of Fallot). *Int J Cardiol.* 2012;154:299–305.

96. Groenink M, den Hartog AW, Franken R, Radonic T, de Waard V, Timmermans J, Scholte AJ, van den Berg MP, Spijkerboer AM, Marquering HA, Zwinderman AH, Mulder BJ. Losartan reduces aortic dilatation rate in adults with Marfan syndrome: a randomized controlled trial. *Eur Heart J*. 2013;34:3491–3500.
97. Mills NL, King TD. Nonoperative closure of left-to-right shunts. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1976;72:371–378.
98. Nassif M, Abdelghani M, Bouma BJ, Straver B, Blom NA, Koch KT, Tijssen JG, Mulder BJ, de Winter RJ. Historical developments of atrial septal defect closure devices: what we learn from the past. *Expert Rev Med Devices*. 2016;13:555–568.
99. Bishnoi RN, Coulson JD, Ringel RE. Recent advances in interventional pediatric cardiology. *Adv Pediatr*. 2013;60:187–200.
100. Qureshi SA, Tynan M. Catheter closure of coronary artery fistulas. *J Interv Cardiol*. 2001;14:299–307.
101. Butera G, Carminati M, Chessa M, Piazza L, Micheletti A, Negura DG, Abella R, Giamberti A, Frigiola A. Transcatheter closure of perimembranous ventricular septal defects: early and long-term results. *J Am Coll Cardiol*. 2007;50:1189–1195
102. Lurz P, Coats L, Khambadkone S, et al. Percutaneous pulmonary valve implantation: impact of evolving technology and learning curve on clinical outcome. *Circulation*. 2008;117:1964–1972.
103. Lynch W, Boekholdt SM, Hazekamp MG, de Winter RJ, Koolbergen DR. Hybrid branch pulmonary artery stent placement in adults with congenital heart disease. *Interact Cardiovasc Thorac Surg*. 2015;20:499–503.
104. Mauriello DA, Fetterly KA, Lennon RJ, Reeder GS, Taggart NW, Hagler DJ, Cetta F, Cabalka AK. Radiation reduction in pediatric and adult congenital patients during cardiac catheterization. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2014;84:801–808.
105. Koyak Z, Harris L, de Groot JR, Silversides CK, Oechslin EN, Bouma BJ, Budts W, Zwinderman AH, Van Gelder IC, Mulder BJ. Sudden cardiac death in adult congenital heart disease. *Circulation*. 2012;126:1944–1954.
106. Vehmeijer JT, Brouwer TF, Limpens J, Knops RE, Bouma BJ, Mulder BJ, de Groot JR. Implantable cardioverter-defibrillators in adults with congenital heart disease: a systematic review and meta-analysis. *Eur Heart J*. 2016;37:1439–1448.
107. Brignole M, Auricchio A, Baron-Esquivias G, et al; ESC Committee for Practice Guidelines (CPG); Document Reviewers. 2013 ESC Guidelines on cardiac pacing and cardiac resynchronization therapy: the Task Force on cardiac pacing and resynchronization therapy of the European Society of

Cardiology (ESC). Developed in collaboration with the European Heart Rhythm Association (EHRA). *Eur Heart J*. 2013;34:2281–2329.

108. Meyer A, Slaughter M. The total artificial heart. *Panminerva Med*. 2011;53:141–154.

109. Kilic A, Allen JG, Weiss ES. Validation of the United States-derived Index for Mortality Prediction After Cardiac Transplantation (IMPACT) using international registry data. *J Heart Lung Transplant*. 2013;32:492–498.

110. Ross HJ, Law Y, Book WM, et al; American Heart Association Adults With Congenital Heart Disease Committee of the Council on Clinical Cardiology and Council on Cardiovascular Disease in the Young, the Council on Cardiovascular Radiology and Intervention, and the Council on Functional Genomics and Translational Biology. Transplantation and Mechanical Circulatory Support in Congenital Heart Disease: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation*. 2016;133:802–820.

111. Koolbergen DR, Manshanden JS, Bouma BJ, Blom NA, Mulder BJ, de Mol BA, Hazekamp MG. Valve-sparing aortic root replacement†. *Eur Cardiothorac Surg*. 2015;47:348–354.

112. Jeanmart H, de Kerchove L, Glineur D, Goffinet JM, Rougui I, Van Dyck M, Noirhomme P, El Khoury G. Aortic valve repair: the functional approach to leaflet prolapse and valve-sparing surgery. *Ann Thorac Surg*. 2007;83:S746–S751.

113. Treasure T, Takkenberg JJ, Pepper J. Surgical management of aortic root disease in Marfan syndrome and other congenital disorders associated with aortic root aneurysms. *Heart*. 2014;100:1571–1576.

114. Perloff JK. Pregnancy and congenital heart disease. *J Am Coll Cardiol*. 1991;18:340–342.

115. Siu SC, Colman JM. Heart disease and pregnancy. *Heart*. 2001;85:710–715.

116. Therrien J, Dore A, Gersony W, Iserin L, Libberthson R, Meijboom F, Colman JM, Oechslin E, Taylor D, Perloff J, Somerville J, Webb GD, Canadian Cardiovascular Society. CCS Consensus Conference 2001 update: recommendations for the management of adults with congenital heart disease. Part I. *Can J Cardiol*. 2001;17:940–959.

117. Thorne S, MacGregor A, Nelson-Piercy C. Risks of contraception and pregnancy in heart disease. *Heart*. 2006;92:1520–1525.

118. Siu SC, Sermer M, Colman JM, et al; Cardiac Disease in Pregnancy (CARPREG) Investigators. Prospective multicenter study of pregnancy outcomes in women with heart disease. *Circulation*. 2001;104:515–521.

119. Khairy P, Ouyang DW, Fernandes SM, Lee-Parritz A, Economy KE, Landzberg MJ. Pregnancy outcomes in women with congenital heart disease. *Circulation*. 2006;113:517–524.
120. Drenthen W, Boersma E, Balci A, Moons P, Roos-Hesselink JW, Mulder BJ, Vliegen HW, van Dijk AP, Voors AA, Yap SC, van Veldhuisen DJ, Pieper PG; ZAHARA Investigators. Predictors of pregnancy complications in women with congenital heart disease. *Eur Heart J*. 2010;31:2124–2132.
121. Nishimura RA, Warnes CA. Anticoagulation during pregnancy in women with prosthetic valves: evidence, guidelines and unanswered questions. *Heart*. 2015;101:430–435.
122. Roos-Hesselink JW, Ruys TP, Stein JI, Thilén U, Webb GD, Niwa K, Kaemmerer H, Baumgartner H, Budts W, Maggioni AP, Tavazzi L, Taha N, Johnson MR, Hall R; ROPAC Investigators. Outcome of pregnancy in patients with structural or ischaemic heart disease: results of a registry of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J*. 2013;34:657–665.
123. Takken T, Giardini A, Reybrouck T, Gewillig M, Hövels-Gürich HH, Longmuir PE, McCrindle BW, Paridon SM, Hager A. Recommendations for physical activity, recreation sport, and exercise training in paediatric patients with congenital heart disease: a report from the Exercise, Basic & Translational Research Section of the European Association of Cardiovascular Prevention and Rehabilitation, the European Congenital Heart and Lung Exercise Group, and the Association for European Paediatric Cardiology. *Eur J Prev Cardiol*. 2012;19:1034–1065.
124. Diller GP, Dimopoulos K, Okonko D, Li W, Babu-Narayan SV, Broberg CS, Johansson B, Bouzas B, Mullen MJ, Poole-Wilson PA, Francis DP, Gatzoulis MA. Exercise intolerance in adult congenital heart disease: comparative severity, correlates, and prognostic implication. *Circulation*. 2005;112:828–835.
125. van der Bom T, Winter MM, Knaake JL, Cervi E, de Vries LS, Balducci A, Meregalli PG, Pieper PG, van Dijk AP, Bonvicini M, Mulder BJ, Bouma BJ. Long-term benefits of exercise training in patients with a systemic right ventricle. *Int J Cardiol*. 2015;179:105–111.
126. Ávila P, Marcotte F, Dore A, Mercier LA, Shohoudi A, Mongeon FP, Mondésert B, Proietti A, Ibrahim R, Asgar A, Poirier N, Khairy P. The impact of exercise on ventricular arrhythmias in adults with tetralogy of Fallot. *Int J Cardiol*. 2016;219:218–224.

CAPÍTULO 4

MÉTODOS CONTEMPORÂNEOS DE PREVENÇÃO E MANEJO DA HIPERTENSÃO NA GESTAÇÃO

Airton Akira Yamase;
Eduardo Menezes de Araújo Júnior;
Elizandra Tiso Vinhas Goulart;
Giselle Lauritzen Duarte;
Monique de Souza Jardim;
Noêmia da Costa;
Teófilo do Nascimento Moreira Sobrinho;
Thalita Juarez Gomes;
Vítor Pedro Lira de Andrade.

RESUMO

Os distúrbios hipertensivos na gravidez são uma das principais causas de morbidade e mortalidade materna, fetal e neonatal, complicando cerca de 10% das gestações em todo o mundo. É provável que essa taxa seja maior devido ao aumento da idade e da obesidade das gestantes. Grávidas com distúrbios hipertensivos correm risco de desenvolver descolamento prematuro da placenta, acidente vascular cerebral, edema pulmonar, eventos tromboembólicos, coagulação intravascular disseminada e falência de múltiplos órgãos. O risco fetal inclui retardo de crescimento intrauterino, prematuridade e morte intrauterina, todos elevados na pré-eclâmpsia. Os neonatos correm maior risco de parto prematuro com baixo peso ao nascer, cuidados neonatais prolongados e morte pós-natal. A hipertensão na gravidez é diagnosticada na pressão arterial sistólica ≥ 140 mmHg e/ou na pressão diastólica ≥ 90 mmHg, medida no consultório ou no hospital. A hipertensão na gravidez não é uma entidade única, mas compreende a hipertensão pré-existente, que é anterior à gravidez ou desenvolvida antes das 20 semanas de gestação e geralmente persiste por mais de 42 dias após o parto e pode estar associada à proteinúria; a hipertensão gestacional, que se desenvolve após 20 semanas de gestação e normalmente desaparece 42 dias após o parto; e a pré-eclâmpsia, que corresponde à hipertensão gestacional com proteinúria significativa.

Palavras-chave: Pré-eclâmpsia. Eclâmpsia. Pressão arterial. Complicações na gravidez. Monitoramento fetal.

1. INTRODUÇÃO

A pré-eclâmpsia é um distúrbio sistêmico com manifestação materna e fetal que ocorre com mais frequência durante a primeira gravidez, na gravidez múltipla, na mola hidatiforme (gravidez molar), na síndrome antifosfolípide, na doença renal ou no diabetes, ou na hipertensão pré-existente. Normalmente, é associada à restrição do crescimento fetal devido à insuficiência placentária, sendo uma causa comum de prematuridade. A única cura é o parto. Como a proteinúria pode ser uma manifestação tardia da pré-eclâmpsia, é necessário suspeitar dela quando a hipertensão é acompanhada de dor de cabeça, distúrbios visuais, dor abdominal ou exames laboratoriais anormais, principalmente baixa contagem de plaquetas e enzimas hepáticas anormais. Recomenda-se, nesse caso, a tratar as pacientes como portadoras de pré-eclâmpsia na¹:

- Hipertensão pré-existente mais hipertensão gestacional sobreposta com proteinúria.
- Hipertensão pré-natal não classificável: esse termo é usado quando a pressão arterial (PA) é registrada pela primeira vez após 20 semanas de gestação e a hipertensão é diagnosticada. A reavaliação é necessária 42 dias após o parto.

A definição de pré-eclâmpsia está de acordo com as diretrizes European Society of Cardiology (ESC) para o tratamento de doenças cardiovasculares durante a gravidez². Porém, a International Society for the Study of Hypertension in Pregnancy (ISSHP) introduziu uma definição nova e mais ampla de pré-eclâmpsia, definida como hipertensão gestacional acompanhada por 1 ou mais das seguintes condições às 20 semanas ou após gestação³:

- (1) proteinúria;
- (2) evidência de outra disfunção orgânica materna – incluindo lesão renal aguda (creatinina sérica ≥ 1 mg/dl; 90 μ l/l); envolvimento hepático (transaminases elevadas >40 UI/L; 67 μ kat/L, com ou sem dor no quadrante superior ou epigástrica; complicações neurológicas (convulsões, alteração do estado mental, cegueira, escotoma ou dor de cabeça); complicações hematológicas (contagem de plaquetas $<150.000/\mu$ L, coagulação intravascular disseminada, hemólise); ou disfunção útero-placentária, como restrições de crescimento fetal, análise anormal da forma de onda Doppler da artéria umbilical para natimortos.

A combinação de hemólise, trombocitopenia e transaminases elevadas define a síndrome HELLP como uma manifestação da pré-eclâmpsia e, por isso, características adicionais da pré-eclâmpsia devem ser avaliadas³.

A hipertensão pré-existente está associada a um risco aumentado de 25% de desenvolvimento de pré-eclâmpsia sobreposta, que geralmente está associada a um aumento acentuado na PA e ao surgimento de proteinúria ou

qualquer outra disfunção orgânica materna, conforme definido pelo ISSHP⁴. As recomendações do ISSHP também incluem hipertensão gestacional transitória, que geralmente é detectada na clínica, mas se resolve com medições repetidas da PA feitas ao longo de várias horas. Não é uma doença benigna, pois está associada a um risco de 40% de desenvolver hipertensão gestacional ou pré-eclâmpsia mais tarde na mesma gestação. Por isso, essas pacientes devem ter um acompanhamento cuidadoso com medidas domiciliares de PA⁴.

2. FISILOGIA CARDIOVASCULAR NA GESTAÇÃO

As alterações hormonais da gravidez provocam adaptações significativas na fisiologia cardiovascular da mãe⁵. No início do primeiro trimestre, ocorrem picos de estrogênio, progesterona e relaxina – hormônio que, assim como a progesterona, medeia a liberação de óxido nítrico –, levando à vasodilatação sistêmica⁶⁻⁸, ao mesmo tempo que o sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) aumenta para gerar retenção de sal e água e gera uma expansão no volume plasmático⁹. Combinado a um aumento da massa da parede ventricular, esse processo leva a um aumento do volume sistólico¹⁰. A expansão do volume sanguíneo plasmático também resulta em anemia fisiológica, pois a taxa de aumento é mais rápida do que a do aumento da massa de glóbulos vermelhos¹¹.

Para compensar a vasodilatação sistêmica e a anemia fisiológica, a frequência cardíaca também aumenta. A combinação de volume sistólico elevado e taquicardia eleva o débito cardíaco durante a gravidez, o que compensa o declínio da resistência vascular, com o objetivo de manter a pressão arterial em níveis suficientemente elevados para a perfusão materna e placentária¹⁰. Em meta-análise de 39 estudos (1.479 mulheres) que revisavam dados de débito cardíaco para gestações únicas saudáveis, Meah et al¹² constataram que os aumentos médios no débito cardíaco, frequência cardíaca e volumes sistólicos foram de 31%, 24% e 13% dos valores de não gestantes que atingiram os seus picos, enquanto o nadir da resistência vascular sistêmica foi 30% inferior à das pacientes não grávidas.

Os picos do débito cardíaco e da frequência cardíaca, assim como o nadir da resistência vascular sistêmica, ocorreram no início do terceiro trimestre, enquanto o pico do volume sistólico ocorreu no início do segundo trimestre¹². Devido à compensação incompleta do débito cardíaco pela quantidade de perfusão de vasodilatação sistêmica¹⁰, a PA média foi inferior à PA pré-gestacional, com seu nadir em média 8 mmHg (9%) abaixo do valor basal durante o segundo trimestre¹².

3. FISIOPATOLOGIA DA HIPERTENSÃO NA GRAVIDEZ

Qualquer distúrbio hipertensivo da gravidez pode resultar em pré-eclâmpsia. Ocorre em até 35% das mulheres com hipertensão gestacional e em até 25% das com hipertensão crônica^{13,14}. A fisiopatologia subjacente que sustenta essa transição ou superposição da pré-eclâmpsia ainda não é bem

compreendida, mas considera-se sua relação com um mecanismo de redução da perfusão placentária, induzindo disfunção endotelial vascular sistêmica¹⁵. Isso acontece devido a uma invasão citotrofoblástica menos eficaz das artérias espirais uterinas. A hipóxia placentária resultante induz uma cascata de eventos inflamatórios, perturbando o equilíbrio dos fatores angiogênicos e induzindo a agregação plaquetária, resultando em disfunção endotelial manifestada clinicamente como síndrome de pré-eclâmpsia^{16,17}.

Os desequilíbrios angiogênicos associados ao desenvolvimento de pré-eclâmpsia incluem concentrações reduzidas de fatores angiogênicos, como o fator de crescimento endotelial vascular (VEGF) e o fator de crescimento placentário (PIGF), e aumento da concentração de seu antagonista, a tirosina quinase 1 solúvel em fms da placenta (sFlt-1)^{18,19}. Impedir a ligação de VEGF e PIGF aos seus receptores é um fator na redução da síntese de óxido nítrico, essencial na remodelação vascular e na vasodilatação, capaz de melhorar a isquemia placentária²⁰.

Considera-se que a pré-eclâmpsia de início precoce, que se manifesta antes de 34 semanas de gestação, seja causada principalmente pelo estresse sincitiotrofoblasto, que leva à má placentação, enquanto a pré-eclâmpsia de início tardio, que acontece em ou após 34 semanas, é entendida como secundária ao crescimento da placenta que ultrapassa sua própria circulação²¹. Importante destacar que a pré-eclâmpsia de início precoce é mais associada à restrição do crescimento fetal do que a pré-eclâmpsia de início tardio, devido a uma maior duração da disfunção placentária¹⁰.

Durante o período pós-parto, até 27,5% das mulheres podem desenvolver hipertensão de novo. Isso se deve a vários fatores, incluindo mobilização de fluido do espaço intersticial para o espaço intravascular, administração de fluidos e agentes vasoativos. A mudança de fluidos aumenta o volume sistólico e o débito cardíaco em até 80%, seguido por um mecanismo compensatório de diurese e vasodilatação, que ameniza o aumento da PA. A fisiopatologia da hipertensão na gravidez se torna particularmente relevante quando se analisa o estado atual das terapias adjuvantes aos anti-hipertensivos que podem ajudar a prevenir a pré-eclâmpsia¹⁶.

4. MONITORAMENTO RESIDENCIAL DA PRESSÃO ARTERIAL

Um diagnóstico de hipertensão durante a gravidez requer um monitoramento mais rigoroso, principalmente se for identificado após 20 semanas de gestação. O registro domiciliar da PA tem sido avaliado com objetivo de melhorar o monitoramento durante esse período e detectar hipertensão do avental branco, hipertensão mascarada e hipertensão sustentada. A princípio, a monitorização domiciliar da pressão arterial visa confirmar o diagnóstico de hipertensão. Embora a prevalência da hipertensão do avental branco – PA elevada no consultório e não presente em casa – não

seja conhecida, recomenda-se a monitorização ambulatorial da pressão arterial para os pacientes em que há suspeita²².

Alguns estudos sugerem que as taxas não são insignificantes. Um estudo observacional prospectivo descobriu que 32% dos 155 participantes diagnosticados com hipertensão crônica após a concepção apresentavam hipertensão do avental branco, confirmada pela monitorização ambulatorial da pressão arterial de 24 horas²³. Outro estudo constatou que cerca de 60% das 60 pacientes diagnosticadas com hipertensão no consultório durante o segundo trimestre manifestaram hipertensão do avental branco²⁴. Ao utilizarem a monitorização ambulatorial da PA em 121 pacientes com diagnóstico de hipertensão gestacional ou pré-eclâmpsia, Brown et al²⁵ constataram que a prevalência do efeito do avental branco é significativamente menor, com menos de 5% dessas pacientes apresentando hipertensão sistólica ou diastólica do avental branco.

Além disso, a monitorização domiciliar da PA pode identificar hipertensão mascarada, quando a PA é normal na clínica, mas elevada em casa. Uma revisão sistemática e meta-análise de dados individuais de pacientes encontrou hipertensão mascarada em 3,2%, 1,6%, 2,9% e 5,7% das pacientes automonitoradas com 5–14, 15–22, 23–32 e 33–42 semanas de gestação, respectivamente²⁶. A segunda função da monitorização da PA é melhorar a conveniência para as pacientes que precisam de monitorização adicional. Um estudo de caso-controle com 166 mulheres grávidas hipertensas descobriu que aquelas que usaram monitoramento domiciliar da PA tiveram menos consultas ambulatoriais do que aquelas que não o fizeram, sem qualquer alteração nos resultados²⁷.

Para aqueles em risco de resultados perinatais adversos, a monitorização domiciliar da PA pode desempenhar um papel no diagnóstico precoce de distúrbios hipertensivos da gravidez. Em um estudo de coorte prospectivo, foi solicitado a 200 gestantes com risco para pré-eclâmpsia que fizessem 2 leituras da PA, 2 vezes por dia, 3 vezes por semana. Entre as que se automonitoraram – 74% aderiram até 20 semanas de gestação e 66% até 36 semanas de gestação –, 23 foram diagnosticadas com hipertensão gestacional ou pré-eclâmpsia, e 9 dessas pacientes tiveram leituras de PA elevadas em casa antes da aferição de PA elevada na clínica²⁸. A monitorização ambulatorial da pressão arterial, portanto, pode prever melhor a restrição do crescimento fetal do que as leituras no consultório²⁹.

É importante considerar que embora o monitoramento domiciliar da PA seja importante, as leituras devem ser validadas com as do esfigmomanômetro do consultório. Uma revisão sistemática sobre a precisão dos aparelhos de PA durante a gravidez verificou que somente alguns dos aparelhos de monitoramento ambulatorial passam nos protocolos de validação³⁰. Outro estudo comparando PAs consecutivas por manguitos de PA automatizados validados e não validados com leituras de esfigmomanômetros em 127 gestantes mostrou que 69% das leituras sistólicas e 77% das leituras diastólicas estavam dentro de 5 mmHg do

padrão manual, recomendando que os pacientes validassem as leituras dos monitores domésticos antes de usá-los³¹.

5. FISIOPATOLOGIA DA PRÉ-ECLÂMPسيا

A pré-eclâmpسيا é uma síndrome heterogênea e multifatorial e sua etiologia está longe de ser compreendida. Porém, conforme mencionado, uma compreensão importante da fisiopatologia da doença foi obtida pela descoberta do equilíbrio angiogênico e antiangiogênico perturbado em mulheres destinadas a desenvolver pré-eclâmpسيا e eventos adversos associados. Mulheres com pré-eclâmpسيا, portanto, apresentam altos níveis séricos circulantes de tirosina quinase 1 semelhante a fms (sFlt-1) e baixos níveis de fator de crescimento placentário (PLGF)¹⁸.

Experimentalmente, a superexpressão iatrogênica de sFlt-1 em ratas grávidas leva à hipertensão, proteinúria e endoteliose glomerular – uma característica histológica da pré-eclâmpسيا. Em um modelo de babuíno para pré-eclâmpسيا (ligação uterina), a restauração do equilíbrio angiogênico por meio da aplicação de PLGF humano recombinante (rhPLGF) melhorou os sintomas de pré-eclâmpسيا, incluindo hipertensão e proteinúria³². A aplicação de RNAs interferentes curtos (siRNAs) leva à redução da pressão arterial e da proteinúria por meio do silenciamento da expressão de sFlt-1 em modelos experimentais (primatas e camundongos). Em humanos, a remoção extracorpórea de sFlt-1 excessivamente elevado em mulheres com pré-eclâmpسيا de início precoce resultou em prolongamento da doença^{33,34}.

6. RISCOS DA PRÉ-ECLÂMPسيا NO LONGO PRAZO

A pré-eclâmpسيا é um fator de risco bem estabelecido para complicações maternas e neonatais no longo prazo. Mesmo após a resolução dos sintomas, existe um risco elevado de futuras doenças cardiovasculares, cerebrovasculares e vasculares maternas³⁵. Embora menos investigados, estudos já demonstraram que crianças expostas à pré-eclâmpسيا no período pré-natal apresentam risco aumentado de morbidade cardiovascular, neuropsiquiátrica respiratória, gastrointestinal e endocrinológica no longo prazo^{36,37}.

6.1 DOENÇA CARDIOVASCULAR

Possivelmente, a doença cardiovascular materna é a consequência a longo prazo mais estudada da doença hipertensiva da gravidez. Revisões sistemáticas de estudos controlados avaliaram o risco de eventos cardiovasculares tardios em mulheres com e sem histórico de doença hipertensiva na gravidez. Bellamy et al³⁸, por exemplo, publicaram os resultados de uma revisão sistemática e meta-análise sobre o risco de futura morbidade cardiovascular em mulheres que sofreram pré-eclâmpسيا. Eles analisaram 25 estudos incluindo mais de 3 milhões de mulheres –cerca de 5% tinham histórico de pré-eclâmpسيا – e relataram um risco relativo (RR) de 3,70 de hipertensão, de 2,16 de doença cardíaca isquêmica, de 1,81 para

acidente vascular cerebral e de 1,79 para tromboembolismo venoso. Além disso, o RR de 1,49 foi registrado para mortalidade global após pré-eclâmpsia.

Dados de uma revisão de 43 estudos concluiu que a pré-eclâmpsia está associada a um aumento quase 2 vezes maior nas probabilidades de doenças cardiovasculares e doenças cerebrovasculares, e a um risco 3 vezes superior de hipertensão³⁹. Wu et al⁴⁰ analisaram 22 estudos com mais de 6,4 milhões de mulheres, incluindo mais de 258 mil mulheres com pré-eclâmpsia. Após o ajuste de fatores como idade, índice de massa corporal e diabetes mellitus, eles observaram que a pré-eclâmpsia estava independentemente associada a um risco aumentado de insuficiência cardíaca futura, doença coronariana, morte relacionada a doenças cardiovasculares e acidente vascular cerebral, destacando a importância do monitoramento ao longo da vida dos fatores de risco cardiovascular em mulheres com histórico de pré-eclâmpsia.

6.2 INÍCIO PRECOCE E TARDIO DA PRÉ-ECLÂMPسيا

Mulheres com pré-eclâmpsia de início precoce correm um risco significativamente maior de doença vascular em comparação com pré-eclâmpsia de início tardio. Um estudo de coorte norueguês de base populacional de 626.272 partos descobriu que as mulheres que tiveram pré-eclâmpsia tiveram um risco de morte a longo prazo 1,2 vezes maior do que as mulheres que não tiveram pré-eclâmpsia. Quando estratificado por nascimento a termo ou prematuro, dado que a pré-eclâmpsia pode ser mais grave se o início for prematuro, o risco aumentou para 2,71 em mulheres com pré-eclâmpsia e parto prematuro em comparação com mulheres sem pré-eclâmpsia que tiveram parto prematuro⁴¹.

Além disso, o risco de morte por causas cardiovasculares entre mulheres com pré-eclâmpsia e parto prematuro foi 8,12 vezes maior do que mulheres sem pré-eclâmpsia que tiveram parto prematuro, enquanto mulheres com pré-eclâmpsia que tiveram parto prematuro tiveram um risco apenas 1,6 vezes maior de morte cardiovascular⁴¹. Resultados semelhantes foram relatados em outros estudos, em que a taxa de risco para morte cardiovascular associada à pré-eclâmpsia prematura (parto <37 semanas) foi 3,7 vezes maior, mas apenas 1,6 vezes maior entre mulheres com pré-eclâmpsia que tiveram parto prematuro, em comparação a gestações normotensas⁴².

6.3 GRAVIDADE DA PRÉ-ECLÂMPسيا

Foi observada uma relação dose-resposta entre a gravidade da pré-eclâmpsia e o risco de doença cardiovascular a longo prazo. Kessous et al⁴³ observaram uma relação significativa entre pré-eclâmpsia e morbidade cardiovascular e mostraram uma associação linear entre a gravidade da pré-eclâmpsia (sem pré-eclâmpsia, pré-eclâmpsia leve, pré-eclâmpsia grave e eclâmpsia) e um risco de 2,75%, 4,5%, 5,2%, 5,7%, respectivamente, de morbidade cardiovascular futura. Resultados semelhantes foram publicados

em estudos anteriores^{44,45} e também foram registrados na meta-análise de McDonald et al⁴⁶ onde a pré-eclâmpsia leve, moderada e grave foi associada a riscos relativos de 2,00, 2,99 e 5,36, respectivamente, de desenvolvimento de doenças cardiovasculares futuras.

6.4 RECORRÊNCIA DA PRÉ-ECLÂMPسيا

O estudo de Kessous et al⁴³ também verificou uma associação linear significativa entre o número de gestações anteriores com pré-eclâmpsia e o risco de doença cardiovascular futura. Esta associação foi relatada em um estudo de coorte, em que mulheres multíparas tiveram um risco aumentado de 2,8 após duas gestações complicadas por pré-eclâmpsia, em comparação com um risco menor de 1,3 caso apenas a primeira gravidez fosse pré-eclâmpsia, ambos comparados com mulheres multíparas sem doença hipertensiva. Os RRs correspondentes de acidente vascular cerebral nas mulheres, por sua vez, foram de 1,5 e 1,2⁴⁶.

6.5 DOENÇA RENAL TERMINAL

As mulheres com pré-eclâmpsia também podem ter um risco aumentado de desenvolver doença renal terminal (DRT) mais tarde na vida, mas o risco absoluto é pequeno. Um estudo retrospectivo descobriu que mulheres com pré-eclâmpsia na primeira gravidez tiveram um risco quatro vezes maior de DRT em comparação com mulheres sem pré-eclâmpsia, mas o risco absoluto da DRT foi inferior a 1% em 20 anos⁴⁷.

No estudo de Kessous et al⁴³, mulheres com pré-eclâmpsia tiveram um risco aumentado de doença renal mais tarde na vida, o que também foi associado à gravidade da pré-eclâmpsia (sem pré-eclâmpsia, pré-eclâmpsia ligeira, pré-eclâmpsia grave, e eclâmpsia), embora a prevalência total tenha sido pequena. Possivelmente, a DRT é uma seqüela de uma doença renal subclínica durante a gravidez ou relacionada a fatores de risco pré-existentes que levam essas mulheres a desenvolver tanto pré-eclâmpsia como DRT⁴³.

6.6 DOENÇA OFTALMOLÓGICA

As lesões microangiopáticas – normalmente atribuídas à pré-eclâmpsia – também podem expor as mulheres a complicações oftalmológicas de longo prazo, como retinopatia diabética e descolamento de retina. Ao investigar mais de 100.000 partos, 8,1% deles complicados com pré-eclâmpsia, Beharier et al⁴⁸ observaram que o histórico de pré-eclâmpsia na gravidez estava independentemente associado a taxas mais altas de morbidade oftálmica. A morbidade oftálmica, por sua vez, estava associada à gravidade da pré-eclâmpsia.

7. DIAGNÓSTICO, TRIAGEM E PREVENÇÃO

As diretrizes da ISSHP determinam que a pré-eclâmpsia pode ser diagnosticada após 20 semanas de gestação por hipertensão de início recente (PA sistólica ≥ 140 mmHg e/ou PA diastólica ≥ 90 mmHg; média de

duas medidas) em uma paciente previamente com normotensão e com mais um outro sintoma ou sinal relacionado à pré-eclâmpsia. Esses sinais e sintomas podem incluir^{3,49}:

- **Proteinúria** – proteína/creatinina ≥ 30 mg/mmol em uma amostra de urina pontual ou ≥ 300 mg/mmol em $>0,3$ g/dia;
- **Lesão renal aguda** – creatinina ≥ 90 $\mu\text{mol/l}$;
- **Envolvimento hepático** – transaminases elevadas, por exemplo, ALT ou AST >40 U/l;
- **Sintomas neurológicos** – eclâmpsia, alteração do estado mental, cegueira, acidente vascular cerebral, fortes dores de cabeça, escotomas visuais persistentes;
- **Anomalias hematológicas** – trombocitopenia, doenças disseminadas coagulação intravascular, hemólise;
- **Complicações cardiorrespiratórias** – edema pulmonar, isquemia ou infarto do miocárdio, saturação de oxigênio $<90\%$, $\geq 50\%$ de oxigênio inspirado durante mais de 1 h, intubação que não seja para cesariana;
- **Disfunção uteroplacentária** – FGR, desequilíbrio angiogênico, descolamento de placenta.

Esse conjunto de critérios diagnósticos representa uma mudança significativa em comparação com as recomendações anteriores, que exigiam a presença de proteinúria e hipertensão de novo em uma paciente com antecedentes normotensão. O uso das diretrizes do ISSHP aumenta os diagnósticos de pré-eclâmpsia quando comparado com as diretrizes anteriores, melhorando a identificação de mulheres e neonatos em risco de resultados adversos, embora a maioria das mulheres recentemente identificadas apresente apenas doença leve e baixo risco de resultados adversos^{50,51}. Tanto o American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG)²² e o National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE)⁵³ atualizaram as suas diretrizes para o diagnóstico da pré- para serem amplamente semelhantes às diretrizes do ISSHP⁵².

Para suspeita de pré-eclâmpsia, o ISSHP recomenda a avaliação do desequilíbrio angiogênico como marcador de disfunção útero-placentária, enquanto o equilíbrio angiogênico normal reforça o diagnóstico de hipertensão gestacional⁴⁹. As diretrizes e meta-análises do NICE apoiam a medição de PGF isoladamente ou em combinação com sFLT1 para descartar suspeita de pré-eclâmpsia nos 14 dias seguintes à medição⁵³.

Em ensaio clínico, Duhig et al⁵⁴ demonstraram que a medição da PGF em mulheres com suspeita de pré-eclâmpsia reduz o tempo até à confirmação clínica e pode diminuir a incidência de resultados maternos adversos. Da mesma forma, uma proporção de sFLT1 para PGF abaixo de um determinado ponto de corte pode excluir com segurança a pré-eclâmpsia entre mulheres com suspeita de doença⁵⁵.

7.1 PROGRESSÃO DA DOENÇA

Mulheres com pré-eclâmpsia correm risco de progressão rápida e doença grave, independentemente do momento de início⁵⁶, com até 18% da síndrome HELLP e 55% de eclâmpsia ocorrendo em pré-termo (≥ 37 semanas de gestação)⁵⁷. Um histórico de hipertensão crônica e PA sistólica elevada ou creatinina sérica na admissão podem estar associados a um risco aumentado de progressão para doença grave em pré-eclâmpsia tardia (34-36 (+6 dias) semanas de gestação) ou pré-eclâmpsia a termo^{56,58}. Porém, o modelo com melhor desempenho para prever o risco de resultados graves na pré-eclâmpsia de início precoce – idade gestacional, dor no peito ou dispneia, saturação de oxigênio, contagem de plaquetas e concentrações de creatinina e aspartato transaminase – não inclui hipertensão crônica ou PA na admissão, refletindo diferenças na etiologia subjacente da doença⁵⁹⁻⁶¹.

A proporção de sFLT1 para PGF foi investigada na previsão de resultados adversos na gravidez. Em um estudo na Ásia, uma proporção de sFLT1 para PGF ≤ 38 teve um valor preditivo negativo de 98,9% e uma proporção >38 teve um valor preditivo positivo de 53,5% para um conjunto de resultados maternos adversos, incluindo morte, edema pulmonar, insuficiência renal aguda, hemorragia cerebral, trombose cerebral e coagulação intravascular disseminada⁶². Dados de um estudo recente indicaram que a proporção de sFLT1 para PGF tem melhor desempenho na previsão de resultados perinatais adversos do que na previsão de resultados maternos adversos⁶³. Por outro lado, modelos preditivos multivariáveis, como o modelo fullPIERS, parecem prever resultados maternos adversos tanto na pré-eclâmpsia de início precoce como na de início tardio^{59,64}.

7.2 TRIAGEM

O NICE⁵³ e o ACOG²² publicaram diretrizes para avaliação de risco com base em elementos das características maternas e do histórico médico, como histórico de hipertensão crônica. O modelo de riscos da Fetal Medicine Foundation (FMF)^{65,66} incorpora idade materna, origem étnica, peso e altura, histórico médico e obstétrico, PA média, índice de pulsatilidade da artéria uterina na ultrassonografia e níveis circulantes de PGF maternos em 11-13 semanas de gestação para estimar o risco individual de desenvolver pré-eclâmpsia.

Essas abordagens de rastreamento foram avaliadas no estudo do Screening Programme for Pre-eclampsia (SPREE) do National Health Service (NHS) do Reino Unido, que envolveu 16.747 participantes. Com uma taxa positiva de triagem de 10% – em que 10% da população do estudo foi considerada de alto risco com base nos critérios do NICE –, a taxa de detecção de pré-eclâmpsia prematura foi de 41% com o sistema de pontuação de risco recomendado pelo NICE comparado com 82% quando a triagem foi apoiada no modelo de riscos concorrentes da FMF^{67,68}.

O rastreamento da FMF é eficaz para pré-eclâmpsia prematura, identificando cerca de 90% das mulheres que desenvolverão pré-eclâmpsia

<34 semanas de gestação e quase 80% das mulheres que desenvolverão pré-eclâmpsia <37 semanas de gestação⁶⁹. Porém, somente 44% das mulheres desenvolverão pré-eclâmpsia com ≥37 semanas de gestação⁵⁸. A ISSHP e a International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO) agora recomendam o rastreio combinado com o algoritmo FMF sempre que possível^{49,70}. No entanto, a ultrassonografia das artérias uterinas e os ensaios de PGF não são realizados rotineiramente no mundo. Verificou-se o uso de um protocolo de rastreio passo a passo com um rastreio inicial dos fatores de risco maternos – características maternas, histórico médico e PA –, seguido de ultrassonografia das artérias uterinas ou ensaios de PGF apenas em mulheres com risco positivo tem uma taxa de detecção semelhante 250^{67,68}.

A ferramenta de rastreio FMF no primeiro trimestre para pré-eclâmpsia prematura foi extensivamente validada em diversas comunidades em todo o mundo. Estudos de implementação mostraram reduções significativas nas taxas de pré-eclâmpsia prematura e melhoria nos resultados maternos e perinatais no Reino Unido⁶⁸ e na Austrália⁷¹, sendo agora a abordagem recomendada por diversas instituições^{70,72}.

7.2.1 Testes de triagem em desenvolvimento

Utilizando uma ferramenta de previsão semelhante à publicada pela FMF, o rastreio nas 19-24 semanas de gestação de mulheres identificadas como de baixo risco no primeiro trimestre ou que faltaram ao rastreio no primeiro trimestre permite identificar quase todas as mulheres que desenvolverão pré-eclâmpsia até 32 semanas e até 90% das mulheres que desenvolverão pré-eclâmpsia entre 32 e 35 (+6 dias) semanas de gestação^{73,74}. Isso pode ser usado para estratificar mulheres que precisam de monitoramento intensivo entre 24 e 31 (+6 dias) semanas de gestação e mulheres que exigem reavaliação entre 35 e 37 semanas de gestação⁷³.

Gestantes devem ser sempre examinadas entre 11 e 13 semanas de gestação com o modelo de riscos para determinar o risco de pré-eclâmpsia em <37 semanas de gestação. Àquelas identificadas como de alto risco de pré-eclâmpsia com menos de 37 semanas de gestação devem receber prescrição de aspirina antes das 16 semanas de gestação e parar de tomar aspirina com 36 semanas de gestação. O rastreio no segundo e terceiro trimestres se mostra promissor para identificar o risco de pré-eclâmpsia, mas deve ser considerado no contexto da disponibilidade de recursos. Qualquer mulher identificada como de baixo risco na triagem entre 11 e 13 semanas deve ser reavaliada entre 19 e 24 semanas para determinar o risco de pré-eclâmpsia em <32 semanas de gestação^{68,69}.

As mulheres identificadas como de alto risco devem ter maior monitorização a partir das 24-31 (+6 dias) semanas e, se ainda estiverem grávidas nas 32 semanas, devem ser novamente examinadas para determinar o risco de pré-eclâmpsia com <36 semanas. Mulheres com alto risco de pré-eclâmpsia com menos de 36 semanas de gestação devem

continuar a ter monitoramento aumentado a partir de 32–35 (+6 dias) semanas e a indução do parto deve ser considerada em 37/38 semanas^{68,69}.

Mulheres ainda grávidas com 35-37 semanas de gestação devem ser reavaliadas para verificação do risco de pré-eclâmpsia >37 semanas de gestação. Mulheres com alto risco de pré-eclâmpsia com >37 semanas demandam maior monitoramento e a indução do parto deve ser considerada. A previsão de pré-eclâmpsia a termo às 35-37 semanas de gestação pode identificar até 85% de todas as mulheres que desenvolverão pré-eclâmpsia em >36 semanas de gestação^{68,69}. Descobriu-se que quando a etnia é incluída no algoritmo preditivo esta triagem tem um poder preditivo mais forte para as mulheres afro-caribenhas (88%) do que para as mulheres brancas (66%). A triagem entre 35-37 semanas inclui o sFLT1 circulante materno, mas não o índice de pulsatilidade da artéria uterina, pois não é útil para identificar mulheres com alto risco de desenvolver pré-eclâmpsia em >36 semanas de gestação⁷⁵.

Como a previsão da pré-eclâmpsia prematura é eficaz, novos métodos para prever o risco de pré-eclâmpsia a termo agora são necessários. Em um estudo, Jhee et al⁷⁶ identificaram 77,1% de pré-eclâmpsia de início tardio, com taxa de falsos positivos de 0,9%. As variáveis mais influentes foram PA sistólica, ureia sérica, nitrogênio, potássio, cálcio e creatinina, contagem de plaquetas e leucócitos e proteína urinária. Esses resultados, no entanto, não foram validados em outras coortes.

7.3 PREVENÇÃO

Os graves riscos para a saúde, a curto prazo e ao longo da vida, decorrentes da exposição a uma gravidez pré-eclâmpsica, tanto para a mãe como para o filho, enfatizam a necessidade de novos tratamentos para prevenir a pré-eclâmpsia. São necessários estudos multicêntricos e com potência adequada para identificar populações de pacientes que podem se beneficiar dos diferentes tratamentos preventivos em desenvolvimento^{36,37}.

7.3.1 Tratamentos preventivos com boas evidências

O uso de aspirina para prevenir a pré-eclâmpsia tem sido proposto há muito tempo. Apesar de um ensaio randomizado publicado em 1985 mostrar que a aspirina profilática leva a uma grande redução na pré-eclâmpsia, na restrição de crescimento fetal e natimortos em mulheres de alto risco⁷⁷, outros ensaios foram distintos em relação à dose de aspirina, ao momento de início e, principalmente, ao método utilizado⁷⁸⁻⁸⁰. Uma meta-análise de dados de participantes individuais concluiu que a aspirina proporciona uma redução estatisticamente significativa, mas clinicamente modesta, de 10% no risco de pré-eclâmpsia⁸¹.

Outras meta-análises sugeriram que a aspirina é eficaz na prevenção da pré-eclâmpsia prematura quando administrada em mulheres de alto risco antes das 16 semanas de gestação⁸¹. O ensaio Aspirin for Evidence-Based PREeclâmpsia (ASPREE), um ensaio multicêntrico, randomizado, duplo-cego,

controlado por placebo, com 1.776 mulheres de alto risco identificadas por meio de triagem combinada com o algoritmo FMF, forneceu evidências adicionais de que a aspirina diária de o primeiro trimestre reduz o risco de pré-eclâmpsia prematura em 62%, sem efeito significativo na taxa de doença a termo⁸².

Uma meta-análise de 30 estudos identificou que a suplementação de cálcio em baixas doses reduz pela metade o risco de pré-eclâmpsia – tanto de início precoce como tardio – em mulheres com alto risco de desenvolver pré-eclâmpsia e com baixa ingestão de cálcio na dieta, sendo recomendado pelas diretrizes do ISSHP⁸³. Além disso, as diretrizes do ISSHP recomendam exercícios para reduzir a probabilidade de hipertensão gestacional e pré-eclâmpsia⁴⁹.

7.3.2 Tratamentos preventivos em desenvolvimento

Um estudo multicêntrico com 6.000 mulheres nulíparas de baixo risco, designadas aleatoriamente para indução às 39 semanas de gestação ou monitoramento, mostrou que a indução do parto reduziu os riscos de resultados adversos, incluindo distúrbios hipertensivos da gravidez⁸⁴. Akbar et al⁸⁵, por sua vez, avaliaram o uso da pravastatina – uma estatina oral usada para reduzir o colesterol LDL e os triglicérides, que também possui ações anti-inflamatórias – em 173 mulheres com alto risco de desenvolver pré-eclâmpsia, relatando que a pravastatina diária, desde o segundo trimestre (14-20 semanas de gestação) até o parto, reduziu a taxa de pré-eclâmpsia prematura (13,8% vs. 26,7% no grupo controle) e o nascimento prematuro. A pravastatina pode não ser eficaz na prevenção da pré-eclâmpsia a termo, pois não houve redução na incidência de pré-eclâmpsia a termo neste ou em outro estudo com 1.120 mulheres com alto risco de desenvolver pré-eclâmpsia a termo que receberam pravastatina diariamente entre 35-37 semanas da gestação ao parto⁸⁶.

A metformina é um medicamento oral, sensibilizador de insulina e redutor de glicose, amplamente prescrito durante a gravidez para diabetes mellitus gestacional. Uma meta-análise de ensaios em que a metformina foi prescrita para outras condições e as participantes engravidaram identificou uma redução na probabilidade de pré-eclâmpsia⁸⁷. Em um ensaio clínico randomizado de gestações únicas, em mulheres com IMC >35 kg/m² receberam metformina diariamente de 12-18 semanas até o parto, houve uma redução significativa na pré-eclâmpsia, sendo relatada uma redução significativa no ganho de peso gestacional⁸⁸.

Uma meta-análise incluindo 313 mulheres de 3 ensaios clínicos randomizados verificou que a suplementação diária de vitamina D reduziu significativamente o risco de pré-eclâmpsia⁸⁹. Na meta-análise de Cruz-Lemini et al⁹⁰, que incluiu 2.464 mulheres de 13 estudos, foi encontrada uma incidência reduzida de pré-eclâmpsia com heparina profilática de baixo peso molecular iniciada antes das 16 semanas de gestação. As diretrizes do

ISSHP, no entanto, atualmente não recomendam o tratamento com heparina⁴⁹.

7.4 GERENCIAMENTO

Em uma gravidez pré-eclâmptica, a mãe e o feto têm interesses conflitantes. A Tabela 1 mostra que, para a mãe, a expulsão da placenta aliviará os sintomas. Porém, isso pode causar parto prematuro e as complicações resultantes da prematuridade para o neonato. O manejo prematuro da pré-eclâmpsia requer o tratamento da hipertensão arterial materna com o objetivo de prevenir resultados maternos graves e prolongar a gravidez com vigilância da saúde fetal e do momento do parto para fornecer o melhor resultado para a mãe e o recém-nascido⁴⁹.

Medicamentos anti-hipertensivos devem ser administrados a todas as mulheres com hipertensão – pressão arterial (PA) >140/90 mmHg – que tentam engravidar ou que estão grávidas. Labetalol, nifedipina e metildopa são recomendados. As mulheres com hipertensão diagnosticada antes ou durante o início da gravidez devem ser rastreadas, utilizando o modelo de riscos da FMF no primeiro trimestre^{68,69}. Caso a triagem não esteja disponível, as mulheres com hipertensão no início da gravidez devem iniciar o tratamento com aspirina. Quando a pré-eclâmpsia é diagnosticada prematuramente, devem ser administrados corticosteroides e MgSO₄ aos pulmões fetais maduros e para neuroproteção fetal, respectivamente⁴⁹.

Quando a pré-eclâmpsia é diagnosticada com ≥37 semanas de gestação, a indução deve ser considerada. As mulheres devem ser desmamadas dos medicamentos anti-hipertensivos no pós-parto ou devem ser alteradas para medicamentos anti-hipertensivos válidos para uso durante a amamentação. Deve ser fornecido suporte para disfunção renal/hepática/hematológica⁴⁹.

Tabela 1. Manejo do parto planejado em gestações pré-eclâmpticas⁴⁹

Gatilhos para planejamento
<ul style="list-style-type: none">• Hemólise, enzimas hepáticas elevadas e síndrome de baixa contagem de plaquetas (HELLP) ou distúrbios bioquímicos significativos;
<ul style="list-style-type: none">• Eclâmpsia;
<ul style="list-style-type: none">• Incapacidade de controlar a pressão arterial apesar da dose máxima de medicação anti-hipertensiva;
<ul style="list-style-type: none">• Parâmetros anormais de bem-estar fetal e/ou sofrimento fetal.
Gerenciando o planejamento
<ul style="list-style-type: none">• Indução do parto ou cesariana;
<ul style="list-style-type: none">• Evitando a morbidade materna;
<ul style="list-style-type: none">• Evitando a morbidade fetal.

Gestão e acompanhamento pós-parto

- Tratamento agudo da hipertensão;
- **Acompanhamento de curto prazo** – monitoramento regular contínuo da PA pós-parto e tratamento com medicamentos anti-hipertensivos para prevenir crises de eclâmpsia pós-parto. Tratamento de quaisquer outras sequelas agudas de pré-eclâmpsia, como desenvolvimento de edema pulmonar ou alteração da função renal/hepática;
- **Acompanhamento de longo prazo e aconselhamento entre gestações** – garantir que a PA retorne aos níveis normais de pré-gravidez cerca de 6 semanas após o parto. Prescrever medicamentos anti-hipertensivos apropriados se houver hipertensão crônica residual. Identificar outros fatores de risco para doenças cardiovasculares maternas e incentivar a mitigação de riscos.

7.5 TRATAMENTO A TODOS OS SUBTIPOS DE DOENÇAS

A hipertensão é a característica diagnóstica predominante da pré-eclâmpsia e geralmente piora com o avanço da gestação. A hipertensão grave ($\geq 160/110$ mmHg) pode causar hemorragia intracerebral, eclâmpsia e descolamento prematuro da placenta, devendo ser tratada em todas as circunstâncias. O objetivo do tratamento é reduzir a pressão arterial para um intervalo alvo de 140–155/90–105 mmHg⁹¹.

7.5.1 ANTI-HIPERTENSIVOS ORAIS

Embora os agentes anti-hipertensivos intravenosos possam ser indicados em situações agudas, os medicamentos orais usados para controlar a hipertensão na gravidez incluem metildopa, labetalol e nifedipina. Esses agentes normalmente estão disponíveis mesmo em ambientes com poucos recursos. Um ensaio multicêntrico, de grupos paralelos, aberto, randomizado e controlado comparou esses 3 agentes – doses horárias de nifedipina ou labetalol ou uma dose diária de metildopa – e relatou que, embora como medicamento único, a nifedipina resultou em uma frequência maior do controle da pressão arterial – pressão arterial sistólica de 120–150 mmHg e pressão arterial diastólica de 70–100 mmHg – em 6 horas, esses agentes são opções iniciais viáveis para o tratamento da hipertensão grave na gravidez⁹².

A nifedipina é um antagonista dos canais de cálcio e causa vasodilatação periférica. Tem um rápido início de ação²⁷⁹ e as mulheres podem se queixar de fortes dores de cabeça – principalmente nas primeiras 24 horas –, tonturas, rubor, palpitações e aumento do edema no tornozelo. Inicialmente, a dosagem sublingual foi apoiada para a rápida correção da hipertensão grave na gravidez, mas houve resultados adversos em adultos em geral, e isso também pode causar sofrimento fetal agudo devido à redução da pressão de perfusão placentária⁹³.

O labetalol bloqueia os receptores β_1 , β_2 e α_1 adrenérgicos e reduz a resistência vascular periférica. É um inotrópico negativo e pode promover edema pulmonar e insuficiência cardíaca. Pode causar broncoespasmo e deve ser evitado em mulheres com histórico de asma. As mulheres podem relatar dores de cabeça e náuseas, principalmente nas primeiras 24 horas de uso. As doses plasmáticas máximas são atingidas dentro de 2 horas após a administração oral e o efeito máximo é alcançado dentro de 48 horas após o tratamento⁹⁴.

A metildopa é um simpaticomimético de ação central que atua como agonista do receptor α_2 adrenérgico. As mulheres comumente relatam letargia e sono, principalmente nas primeiras 72 horas de uso. Além disso, o medicamento pode piorar a depressão. As doses plasmáticas máximas são atingidas 6 horas após a administração oral, com o efeito máximo alcançado após 72 horas de tratamento, tornando potencialmente outras estratégias de tratamento mais úteis na apresentação aguda. A interrupção abrupta – após uso prolongado – pode causar hipertensão rebote⁹⁵.

8. EFEITO NA CRIANÇA DE UMA GRAVIDEZ PRÉ-ECLÂMPTICA

O efeito a longo prazo da pré-eclâmpsia na saúde da criança é causado principalmente pela restrição de crescimento fetal e pelo nascimento prematuro clinicamente indicado. Por isso, esses efeitos são frequentemente associados à pré-eclâmpsia prematura^{96,97}. Foi demonstrado que crianças com exposição fetal à pré-eclâmpsia de início precoce são mais suscetíveis a disfunções cardiovasculares e hipertensão^{98,99}. Além disso, as crianças nascidas de gestações pré-eclâmpticas graves de início precoce correm maior risco de comprometimento da capacidade cognitiva e de resultados de desenvolvimento neurológico¹⁰⁰.

9. EFEITOS PSICOSSOCIAIS PÓS-GESTAÇÃO

A pré-eclâmpsia tem graves efeitos negativos no perfil psicossocial das mulheres. Esses efeitos estão associados à gravidade da pré-eclâmpsia, ao momento do diagnóstico e aos resultados da gravidez. Estudos observacionais relatam que um diagnóstico de pré-eclâmpsia grave tem um impacto pior na saúde mental e na qualidade de vida do que um diagnóstico de pré-eclâmpsia ligeira¹⁰¹⁻¹⁰⁵. Nesse caso, no grupo prematuro, o diagnóstico de pré-eclâmpsia grave antes das 30 semanas tem piores consequências psicossociais do que o diagnóstico às 30-34 semanas de gestação¹⁰³.

Três estudos independentes ao longo do tempo investigaram os efeitos psicológicos, incluindo depressão e perturbação de estresse pós-traumático, entre 6-12 semanas pós-parto, e registaram um declínio global do efeito ao longo do tempo¹⁰⁴⁻¹⁰⁶. O impacto psicossocial da pré-eclâmpsia, no entanto, pode ser duradouro. Para mulheres com pré-eclâmpsia de início precoce e parto prematuro, foram registados sintomas de estresse pós-traumático 7 anos após a gravidez¹⁰⁷. O impacto psicossocial da pré-eclâmpsia também está altamente associado aos resultados da gravidez. Os

resultados adversos, como a morte perinatal e a admissão na unidade de cuidados intensivos neonatais, têm um impacto significativo no bem-estar psicológico das mães^{103,104}.

REFERÊNCIAS

1. Ives CW, Sinkey R, Rajapreyar I, Tita ATN, Oparil S. Preeclampsia-pathophysiology and clinical presentations: JACC state-of-the-art review. *J Am Coll Cardiol*. 2020;76(14):1690–702.
2. Regitz-Zagrosek V, Roos-Hesselink JW, Bauersachs J, Blomström-Lundqvist C, Cifková R, De Bonis M, et al. 2018 ESC Guidelines for the management of cardiovascular diseases during pregnancy. *Eur Heart J*. 2018;39(34):3165–241.
3. Brown MA, Magee LA, Kenny LC, Karumanchi SA, McCarthy FP, Saito S, et al. The hypertensive disorders of pregnancy: ISSHP classification, diagnosis & management recommendations for international practice. *Preg Hypertens*. 2018;13:291–310.
4. Seely EW, Ecker J. Chronic hypertension in pregnancy. *Circulation*. 2014;129(11):1254–61.
5. Sanghavi M and Rutherford JD. Cardiovascular physiology of pregnancy. *Circulation* 2014;130: 1003–1008.
6. Berkane N, Liere P, Oudinet JP, et al. From pregnancy to preeclampsia: a key role for estrogens. *Endocr Rev* 2017; 38(2): 123–144.
7. Conrad KP. Maternal vasodilation in pregnancy: the emerging role of relaxin. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2011;301(2): R267–R275.
8. Kodogo V, Azibani F and Sliwa K. Role of pregnancy hormones and hormonal interaction on the maternal cardiovascular system: a literature review. *Clin Res Cardiol*. 2019.
9. Lumbers ER and Pringle KG. Roles of the circulating reninangiotensin-aldosterone system in human pregnancy. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2014; 306(2): R91–R101.
10. Ngene NC and Moodley J. Physiology of blood pressure relevant to managing hypertension in pregnancy. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2017.
11. Horowitz KM, Ingardia CJ and Borgida AF. Anemia in pregnancy. *Clin Lab Med* 2013; 33: 281–291.
12. Meah VL, Cockcroft JR, Backx K, et al. Cardiac output and related haemodynamics during pregnancy: a series of metaanalyses. *Heart* 2016; 102(7): 518–526.
13. Magee LA and von Dadelszen P. State-of-the-art diagnosis and treatment of hypertension in pregnancy. *Mayo Clin Proc* 2018; 93(11): 1664–1677.
14. Sibai BM, Lindheimer M, Hauth J, et al. Risk factors for preeclampsia, abruptio placentae, and adverse neonatal outcomes among women with

chronic hypertension. National Institute of Child Health and Human Development Network of Maternal-Fetal Medicine Units. *N Engl J Med* 1998; 339(10):667–671.

15. Granger JP, Alexander BT, Bennett WA, et al. Pathophysiology of pregnancy-induced hypertension. *Am J Hypertens* 2001; 14:178S–185S.

16. Ngene NC and Moodley J. Role of angiogenic factors in the pathogenesis and management of pre-eclampsia. *Int J Gynaecol Obstet* 2018; 141(1): 5–13.

17. Atallah A, Lecarpentier E, Goffinet F, et al. Aspirin for prevention of preeclampsia. *Drugs* 2017; 77: 1819–1831.

18. Maynard SE, Min JY, Merchan J, et al. Excess placental soluble fms-like tyrosine kinase 1 (sFlt1) may contribute to endothelial dysfunction, hypertension, and proteinuria in preeclampsia. *J Clin Invest* 2003; 111(5): 649–658.

19. Levine RJ, Maynard SE, Qian C, et al. Circulating angiogenic factors and the risk of preeclampsia. *N Engl J Med* 2004; 350:672–683.

20. Osol G, Ko NL and Mandala M. Altered endothelial nitric oxide signaling as a paradigm for maternal vascular maladaptation in preeclampsia. *Curr Hypertens Rep* 2017; 19(10): 82.

21. Redman CW and Staff AC. Preeclampsia, biomarkers, syncytiotrophoblast stress, and placental capacity. *Am J Obstet Gynecol* 2015; 213(4 Suppl.): S9.e1, S9–S11.

22. ACOG Practice Bulletin. Gestational hypertension and preeclampsia. *Obstet Gynecol* 2019; 133: e1–e25.

23. Brown MA, Mangos G, Davis G, et al. The natural history of white coat hypertension during pregnancy. *BJOG* 2005;112(5): 601–606.

24. Bar J, Maymon R, Padoa A, et al. White coat hypertension and pregnancy outcome. *J Hum Hypertens* 1999; 13: 541–545.

25. Brown MA, Robinson A and Jones M. The white coat effect in hypertensive pregnancy: much ado about nothing? *Br J Obstet Gynaecol* 1999; 106: 474–480.

26. Tucker KL, Bankhead C, Hodgkinson J, et al. How do home and clinic blood pressure readings compare in pregnancy. *Hypertension* 2018; 72(3): 686–694.

27. Perry H, Sheehan E, Thilaganathan B, et al. Home blood pressure monitoring in a hypertensive pregnant population. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2018; 51: 524–530.

28. Tucker KL, Taylor KS, Crawford C, et al. Blood pressure self monitoring in pregnancy: examining feasibility in a prospective cohort study. *BMC Pregnancy Childbirth* 2017; 17(1): 442.

29. Brown MA. Is there a role for ambulatory blood pressure monitoring in pregnancy. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 2014;41(1): 16–21.

30. Bello NA, Woolley JJ, Cleary KL, et al. Accuracy of blood pressure measurement devices in pregnancy: a systematic review of validation studies. *Hypertension* 2018; 71(2): 326–335.
31. Tremonti C, Beddoe J and Brown MA. Reliability of home blood pressure monitoring devices in pregnancy. *Pregnancy Hypertens* 2017; 8: 9–14.
32. Makris A, Yeung KR, Lim SM, et al. Placental growth factor reduces blood pressure in a uteroplacental ischemia model of preeclampsia in nonhuman primates. *Hypertension*. 2016;67:1263-1272.
33. Thadhani R, Kisner T, Hagmann H, et al. Pilot study of extracorporeal removal of soluble fms-like tyrosine kinase 1 in preeclampsia. *Circulation*. 2011;124:940-950.
34. Thadhani R, Hagmann H, Schaarschmidt W, et al. Removal of soluble Fms-like tyrosine kinase-1 by dextran sulfate apheresis in preeclampsia. *J Am Soc Nephrol*. 2016;27:903-913.
35. Brown HL, Warner JJ, Gianos E, et al. Promoting risk identification and reduction of cardiovascular disease in women through collaboration with obstetricians and gynecologists: a presidential advisory from the American Heart Association and the American College of Obstetricians and Gynecologists. *Circulation*. 2018;137:e843-e852.
36. Leybovitz-Haleluya N, Wainstock T, Sheiner E. Maternal preeclampsia and the risk of pediatric gastrointestinal diseases of the offspring: a population-based cohort study. *Pregnancy Hypertens*. 2019;17:144-147.
37. Nahum Sacks K, Friger M, Shoham-Vardi I, et al. Long-term neuropsychiatric morbidity in children exposed prenatally to preeclampsia. *Early Hum Dev*. 2019;130:96-100.
38. Bellamy L, Casas JP, Hingorani AD, Williams DJ. Pre-eclampsia and risk of cardiovascular disease and cancer in later life: systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2007;335:974.
39. Brown MC, Best KE, Pearce MS, Waugh J, Robson SC, Bell R. Cardiovascular disease risk in women with pre-eclampsia: systematic review and meta-analysis. *Eur J Epidemiol*. 2013;28:1-19.
40. Wu P, Haththotuwa R, Kwok CS, et al. Preeclampsia and future cardiovascular health: a systematic review and meta-analysis. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2017;10:e003497.
41. Irgens HU, Reisaeter L, Irgens LM, Lie RT. Long term mortality of mothers and fathers after pre-eclampsia: population based cohort study. *BMJ*. 2001;323:1213-1217.
42. Skjaerven R, Wilcox AJ, Klungsoyr K, et al. Cardiovascular mortality after pre-eclampsia in one child mothers: prospective, population based cohort study. *BMJ*. 2012;345:e7677.

43. Kessous R, Shoham-Vardi I, Pariente G, Sergienko R, Sheiner E. Long-term maternal atherosclerotic morbidity in women with pre-eclampsia. *Heart*. 2015;101:442-446.
44. Kestenbaum B, Seliger SL, Easterling TR, et al. Cardiovascular and thromboembolic events following hypertensive pregnancy. *Am J Kidney Dis*. 2003;42:982-989.
45. Lykke JA, Langhoff-Roos J, Sibai BM, Funai EF, Triche EW, Paidas MJ. Hypertensive pregnancy disorders and subsequent cardiovascular morbidity and type 2 diabetes mellitus in the mother. *Hypertension*. 2009;53:944-951.
46. McDonald SD, Malinowski A, Zhou Q, Yusuf S, Devereaux PJ. Cardiovascular sequelae of preeclampsia/eclampsia: a systematic review and meta-analyses. *Am Heart J*. 2008;156:918-930.
47. Vikse BE, Irgens LM, Leivestad T, Skjaerven R, Iversen BM. Preeclampsia and the risk of end-stage renal disease. *N Engl J Med*. 2008;359:800-809.
48. Beharier O, Davidson E, Sergienko R, et al. Preeclampsia and future risk for maternal ophthalmic complications. *Am J Perinatol*. 2016;33:703-707.
49. Magee LA, von Dadelszen P, Stones W, Mathai M. The 2021 International Society for the Study of Hypertension in Pregnancy classification, diagnosis & management recommendations for international practice. *Pregnancy Hypertens*. 2022;27:148–169.
50. Lai J, Syngelaki A, Nicolaidis KH, von Dadelszen P, Magee LA. Impact of new definitions of preeclampsia at term on identification of adverse maternal and perinatal outcomes. *Am J Obstet Gynecol*. 2021;224(5):518.e1-518.e11.
51. Reddy M, Liu Y, Narasimhulu DM, Natarajan N, von Dadelszen P, Magee LA. The impact of the definition of preeclampsia on disease diagnosis and outcomes: a retrospective cohort study. *Am J Obstet Gynecol*. 2021;224(2):217.e1-217.e11.
52. Sinkey RG, Odibo AO, Dashe JS. Prevention, diagnosis, and management of hypertensive disorders of pregnancy: a comparison of international guidelines. *Curr Hypertens Rep*. 2020;22(8):66.
53. Webster K, Fishburn S, Maresh M, Findlay SC, Chappell LC. Diagnosis and management of hypertension in pregnancy: summary of updated NICE guidance. *BMJ*. 2019;366:l5119.
54. Duhig KE, Myers J, Seed PT, Sparkes J, Lowe J, Hunter R, et al. Placental growth factor testing to assess women with suspected pre-eclampsia: a multicentre, pragmatic, stepped-wedge cluster-randomised controlled trial. *Lancet*. 2019;393(10183):1807–1818.
55. Zeisler H, Llurba E, Chantraine F, Vatish M, Staff AC, Sennström M, et al. Predictive value of the sFlt-1:PIGF ratio in women with suspected preeclampsia. *N Engl J Med*. 2016;374(1):13–22.

56. Paul T, Zhang W, Chappell L, Seed PT, Shennan AH. Prediction of adverse maternal outcomes in preeclampsia at term. *Pregnancy Hypertens.* 2019;18:75.
57. Sibai BM, Ramadan MK, Usta I, Salama M, Mercer BM, Friedman SA. Maternal morbidity and mortality in 442 pregnancies with hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelets (HELLP syndrome). *Am J Obstet Gynecol.* 1993;169(4):1000–1006.
58. Zwertbroek EF, van Rijn BB, Franx A, Bruinse HW, Roeters van Lennep JE, Steegers EA, et al. Prediction of progression to severe disease in women with late preterm hypertensive disorders of pregnancy. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2017;96(1):96–105.
59. von Dadelszen P, Payne B, Li J, Ansermino JM, Broughton Pipkin F, Côté AM, et al. Prediction of adverse maternal outcomes in pre-eclampsia: development and validation of the fullPIERS model. *Lancet.* 2011;377(9761):219–227.
60. Koopmans CM, Bijlenga D, Groen H, Vijgen SM, Aarnoudse JG, Bekedam DJ, et al. Induction of labour versus expectant monitoring for gestational hypertension or mild pre-eclampsia after 36 weeks' gestation (HYPITAT): a multicentre, open-label randomised controlled trial. *Lancet.* 2009;374(9694):979–988.
61. Broekhuijsen K, van Baaren GJ, van Pampus MG, Sikkema JM, Woiski M, Wouters MG, et al. Immediate delivery versus expectant monitoring for hypertensive disorders of pregnancy between 34 and 37 weeks of gestation (HYPITAT-II): an open-label, randomised controlled trial. *Lancet.* 2015;385(9986):2492–2501.
62. Bian X, Biswas A, Huang X, Lee K, Santorelli G, Walsh S, et al. Short-term prediction of adverse outcomes using the sFlt-1 (soluble fms-like tyrosine kinase 1)/PIGF (placental growth factor) ratio in Asian women with suspected preeclampsia. *Hypertension.* 2019;74(1):164–172.
63. Reddy M, Suri S, Singh B, Lata S, Das P, Suneja A, et al. Role of placental, fetal and maternal cardiovascular markers in predicting adverse outcome in women with suspected or confirmed pre-eclampsia. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2022;59(4):596–605.
64. Ukah UV, Mbofana F, Rocha BM, Weisel R, Magee LA, von Dadelszen P, et al. Assessment of the fullPIERS risk prediction model in women with early-onset preeclampsia. *Hypertension.* 2018;71(4):659–665.
65. O'Gorman, N. et al. Competing risks model in screening for preeclampsia by maternal factors and biomarkers at 11–13 weeks gestation. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 214, 103.e1–103.e12 (2016).
66. Tan, M. Y. et al. Screening for pre-eclampsia by maternal factors and biomarkers at 11-13 weeks' gestation. *Ultrasound Obstet. Gynecol.* 52, 186–195 (2018).

67. Abalos, E., Cuesta, C., Grosso, A. L., Chou, D. & Say, L. Global and regional estimates of preeclampsia and eclampsia: a systematic review. *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* 170, 1–7 (2013).
68. Tan MY, et al. Comparison of diagnostic accuracy of early screening for pre-eclampsia by NICE guidelines and a method combining maternal factors and biomarkers: results of SPREE. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2018;51:743–750.
69. Wright D, Wright A, Nicolaides KH. The competing risk approach for prediction of preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol.* 2020;223:12–23.e17.
70. Poon LC, et al. The International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO) initiative on pre-eclampsia: a pragmatic guide for first-trimester screening and prevention. *Int J Gynaecol Obstet.* 2019;145(Suppl. 1):1–33.
71. Rolnik DL, et al. Routine first trimester combined screening for preterm preeclampsia in Australia: a multicenter clinical implementation cohort study. *Int J Gynaecol Obstet.* 2021.
72. Sotiriadis A, et al. ISUOG Practice Guidelines: role of ultrasound in screening for and follow-up of pre-eclampsia. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2019;53:7–22.
73. Litwinska M, Syngelaki A, Wright A, Wright D, Nicolaides KH. Management of pregnancies after combined screening for pre-eclampsia at 19–24 weeks' gestation. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2018;52:365–372.
74. Black C, et al. Prediction of preterm pre-eclampsia at midpregnancy using a multivariable screening algorithm. *Aust NZ J Obstet Gynaecol.* 2020;60:675–682.
75. Panaitescu A, et al. Screening for pre-eclampsia at 35–37 weeks' gestation. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2018;52:501–506.
76. Jhee JH, et al. Prediction model development of late-onset preeclampsia using machine learning-based methods. *PLoS ONE.* 2019;14:e0221202.
77. Beaufils M, Uzan S, Donsimoni R, Colau JC. Prevention of pre-eclampsia by early antiplatelet therapy. *Lancet.* 1985;1:840–842.
78. Hauth JC, et al. Low-dose aspirin therapy to prevent preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol.* 1993;168:1083–1091.
79. Imperiale TF, Petrusis AS. A meta-analysis of low-dose aspirin for the prevention of pregnancy-induced hypertensive disease. *JAMA.* 1991;266:260–264.
80. Wallenburg HCS, Makovitz JW, Dekker GA, Rotmans P. Low-dose aspirin prevents pregnancy-induced hypertension and pre-eclampsia in angiotensin-sensitive primigravidae. *Lancet.* 1986;327:1–3.
81. Askie LM, Duley L, Henderson-Smart DJ, Stewart LA. Antiplatelet agents for prevention of pre-eclampsia: a meta-analysis of individual patient data. *Lancet.* 2007;369:1791–1798.

82. Rolnik D, et al. Aspirin versus placebo in pregnancies at high risk for preterm preeclampsia. *N Engl J Med*. 2017;377:613.
83. Kinshella MLW, et al. Calcium for pre-eclampsia prevention: a systematic review and network meta-analysis to guide personalised antenatal care. *BJOG*. 2022.
84. Grobman WA, et al. Labor induction versus expectant management in low-risk nulliparous women. *N Engl J Med*. 2018;379:513–523.
85. Akbar MIA, et al. INOVASIA study: a multicenter randomized clinical trial of pravastatin to prevent preeclampsia in high risk patients. *Am J Perinatol*. 2022.
86. Döbert M, et al. Pravastatin versus placebo in pregnancies at high risk of term preeclampsia. *Circulation*. 2021;144:670–679.
87. Tarry-Adkins JL, Ozanne SE, Aiken CE. Impact of metformin treatment during pregnancy on maternal outcomes: a systematic review/meta-analysis. *Sci Rep*. 2021;11:9240.
88. Syngelaki A, et al. Metformin versus placebo in obese pregnant women without diabetes mellitus. *N Engl J Med*. 2016;374:434–443.
89. Irwinda R, Hiksas R, Lokeswara AW, Wibowo N. Vitamin D supplementation higher than 2000 IU/day compared to lower dose on maternal-fetal outcome: systematic review and meta-analysis. *Womens Health*. 2022;18:17455057221111066.
90. Cruz-Lemini M, Vázquez JC, Ullmo J, Llurba E. Low-molecular-weight heparin for prevention of preeclampsia and other placenta-mediated complications: a systematic review and meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol*. 2022;226:S1126–S1144.e17.
91. Sibai BM. Evaluation and management of severe preeclampsia before 34 weeks' gestation. *Am J Obstet Gynecol*. 2011;205:191–198.
92. Easterling T, et al. Oral antihypertensive regimens (nifedipine retard, labetalol, and methyldopa) for management of severe hypertension in pregnancy: an open-label, randomised controlled trial. *Lancet*. 2019;394:1011–1021.
93. Impey L. Severe hypotension and fetal distress following sublingual administration of nifedipine to a patient with severe pregnancy induced hypertension at 33 weeks. *Br J Obstet Gynaecol*. 1993;100:959–961.
94. Magee LA, Namouz-Haddad S, Cao V, Koren G, von Dadelszen P. Labetalol for hypertension in pregnancy. *Expert Opin Drug Saf*. 2015;14:453–461.
95. Wiciński M, Malinowski B, Puk O, Socha M, Słupski M. Methyldopa as an inductor of postpartum depression and maternal blues: a review. *Biomed Pharmacother*. 2020;127:110196.

96. Benagiano M, Mancuso S, Brosens JJ, Benagiano G. Long-term consequences of placental vascular pathology on the maternal and offspring cardiovascular systems. *Biomolecules*. 2021;11:1625.
97. Williams D. Long-term complications of preeclampsia. *Semin Nephrol*. 2011;31:111–122.
98. Hoodbroy Z, et al. Cardiovascular dysfunction in children exposed to preeclampsia during fetal life. *J Am Soc Echocardiogr*. 2021;34:653–661.
99. Lazdam M, et al. Unique blood pressure characteristics in mother and offspring after early onset preeclampsia. *Hypertension*. 2012;60:1338–1345.
100. van Wassenaer AG, et al. Outcome at 4.5 years of children born after expectant management of early-onset hypertensive disorders of pregnancy. *Am J Obstet Gynecol*. 2011;204:e1–e9.
101. Stern C, et al. The impact of severe preeclampsia on maternal quality of life. *Qual Life Res*. 2014;23:1019–1026.
102. Cetin O, Guzel Ozdemir P, Kurdoglu Z, Sahin HG. Investigation of maternal psychopathological symptoms, dream anxiety and insomnia in preeclampsia. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2017;30:2510–2515.
103. Rep A, Ganzevoort W, Bonsel GJ, Wolf H, de Vries JI. Psychosocial impact of early-onset hypertensive disorders and related complications in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol*. 2007;197:158.e1–158.e6.

CAPÍTULO 5

MÉTODOS DE TRATAMENTO INTEGRADOS NO CUIDADOS DAS DOENÇAS CARDIOVASCULARES: A IMPORTÂNCIA DAS ESTRATÉGIAS DE PREVENÇÃO PRIMÁRIA E SECUNDÁRIA

Alessandra de Oliveira Vilaça Gurian;
Aline Eneida Lima Teles;
Amauri Bozi;
Christiane Kobayashi Mantovi;
Fábio Gonzaga Moreira;
Francisca Maria Araújo da Silva;
Lucas Brandão Gonçalves;
Thammy Lethicia de Sousa Silveira;
Themis Borche da Silva;
Priscilla Vicente Lista.

RESUMO

As doenças cardiovasculares (DCV) representam uma das principais causas de morbidade e mortalidade em todo o mundo, com um impacto significativo na saúde pública e nos sistemas de saúde. Nesse contexto, a prevenção primária e secundária desempenha um papel relevante na redução da incidência e da gravidade dessas doenças. A prevenção primária das DCVs envolve a adoção de medidas para evitar o desenvolvimento dessas doenças em indivíduos que ainda não apresentam sintomas. Isso inclui a promoção de estilos de vida saudáveis, como uma dieta equilibrada, a prática regular de atividade física, a cessação do tabagismo e a moderação do consumo de álcool. Além disso, o controle de fatores de risco, como hipertensão arterial, diabetes, dislipidemia e obesidade, desempenha um papel fundamental na prevenção primária. A prevenção secundária, por sua vez, se concentra em impedir a progressão da doença e reduzir o risco de complicações em indivíduos que já foram diagnosticados com uma condição cardiovascular. Isso geralmente envolve o tratamento adequado de condições subjacentes, como hipertensão e diabetes, e o uso de medicamentos para reduzir o risco de eventos cardiovasculares, como anti-hipertensivos, estatinas e antiplaquetários. Além disso, a reabilitação cardíaca e programas de estilo de vida são importantes na prevenção secundária, ajudando os pacientes a recuperar sua saúde cardiovascular e a evitar futuros problemas.

Palavras-chave: Prevenção primária. Prevenção secundária. Fatores de risco cardiovasculares. Estilo de vida saudável. Reabilitação cardíaca.

1. INTRODUÇÃO

Saúde e bem-estar sempre foram uma das principais preocupações da humanidade. Porém, essa preocupação é constantemente desafiada por doenças. Embora algumas destas doenças sejam fatais, outras podem ser curadas ou ter seus impactos negativos minimizados quando diagnosticadas precocemente. As doenças que desafiam o bem-estar de um organismo podem ser divididas em duas categorias principais com base no seu agente. As doenças transmitidas por agentes infecciosos, como vírus e bactérias, são conhecidas como doenças transmissíveis, enquanto outras as que não têm causas infecciosas são conhecidas como doenças não transmissíveis (DNT), resultantes de uma combinação de fatores genéticos, fisiológicos, ambientais e comportamentais. As DNT representam uma taxa média de mortalidade de 40 milhões/ano, o que corresponde a 70% das mortes globais¹.

As doenças cardiovasculares (DVC) causam uma média de 17,7 milhões de mortes/ano – o que significa 44% das mortes por DNT –, sendo uma das causas de morte que mais exigem investigação sobre prevenção. As DCV formam um grupo de doenças do coração e dos vasos sanguíneos que constituem a causa de morte mais significativa em todo o mundo. Apesar da taxa crítica de mortalidade, 90% delas podem ser evitadas preventivamente². A DCV gera impactos sociais e na saúde. Os tratamentos de longo prazo demandam recursos financeiros significativos, podendo causar pobreza em famílias de baixa e média renda. Sua disseminação generalizada pode inclusive se tornar um fardo para as economias do país. Em países onde o setor médico e de saúde não está avançado, o diagnóstico pode ser tardio, o que resultaria num agravamento irreversível das condições dos pacientes ou mesmo na morte. Isso poderia reduzir os níveis de expectativa de vida no país³.

Existem 3 mecanismos para prevenir e reduzir os impactos de uma doença. Nesse caso, a prevenção primária se refere às medidas tomadas por um indivíduo para prevenir o aparecimento da doença. Isso é conseguido por meio da escolha de estilo de vida saudável, como a adoção de dieta e a prática regular de exercícios. A prevenção secundária, por sua vez, é centrada na redução do impacto da doença por meio de um diagnóstico precoce, antes de qualquer dano crítico e permanente. Isso evita situações de risco de vida e deficiências de longo prazo decorrentes da doença. A prevenção terciária é usada assim que os efeitos de longo prazo se instalam, ajudando os pacientes a controlar a dor, aumentar a expectativa de vida e aumentar a qualidade de vida³.

A prevenção secundária de DCV inclui diagnóstico e prevenção. Sua etapa mais crítica é o diagnóstico precoce, que permite aos profissionais de saúde prestar os cuidados necessários aos pacientes e melhorar a qualidade

de vida. Isso requer a identificação dos fatores de risco, de sua criticidade e de como sua variação se relaciona com a DCV. Após o diagnóstico precoce, os pacientes podem ser direcionados aos tratamentos necessários, proporcionando maior qualidade de vida³.

A principal vantagem da prevenção secundária em relação à terciária está relacionada a 2 fatores. O primeiro é o custo, muito menor em relação à prevenção terciária. O segundo afeta a qualidade de vida do paciente. A prevenção terciária envolve procedimentos importantes que podem causar desconforto e atrapalhar as atividades diárias, enquanto a prevenção secundária se concentra em tratamentos menos intensos que incluem medicamentos e mudanças no estilo de vida. Portanto, a sensibilização para a prevenção secundária poderia criar impactos positivos nas vidas individuais e no nível macroeconômico³.

2. TIPOS DE DOENÇAS CARDIOVASCULARES COMUNS

As DCV se referem a todas as doenças associadas ao coração e ao sistema circulatório. Às vezes são causadas por fatores de risco modificáveis, como dieta, exercícios e outras escolhas de estilo de vida, enquanto em certas ocasiões são resultados de fatores não modificáveis, como idade, sexo, histórico familiar e predisposição genética. Têm efeitos duradouros se não forem tratadas adequadamente e são consideradas uma das causas de morte mais significativas em todo o mundo. Os tipos mais comuns de DCV incluem doenças arteriais coronarianas (DAC), doenças cerebrovasculares, doenças arteriais periféricas e doenças cardíacas congênitas⁴.

2.1 DOENÇAS ARTERIAIS CORONARIANAS

A DAC, tipo mais comum de DCV, se refere à condição em que os vasos circulatórios que fornecem sangue oxigenado ao coração ficam estreitados. Isso ocorre devido à deposição de placa – uma combinação de colesterol, células macrófagas, cálcio e tecido conjuntivo fibroso – no interior das artérias coronárias, uma condição conhecida como aterosclerose. Rompidas essas placas, formam-se coágulos sanguíneos no interior das artérias, o que pode levar ao bloqueio parcial ou total do fornecimento de sangue aos músculos cardíacos. Os sintomas da DAC incluem dispneia (falta de ar), infarto do miocárdio e angina de peito⁵.

Desses sintomas, o infarto do miocárdio e a angina de peito são frequentemente confundidos. Angina de peito é um estado em que o fornecimento de sangue ao miocárdio é significativamente reduzido, criando assim uma sensação de aperto ou queimação no esterno. A necrose miocárdica, no entanto, ainda não ocorreu nessa fase. Por outro lado, o infarto do miocárdio – conhecido como ataque cardíaco – é um estado em que, devido à indisponibilidade de sangue oxigenado, leva à morte das células do miocárdio^{4,6}.

Ambas as condições podem ser identificadas por meio de um eletrocardiograma (ECG), onde o infarto do miocárdio se apresenta com

depressão ou elevação do segmento ST (seção plana do ECG entre o final da onda S e o início da onda T) e inversão da onda T e a angina de peito apenas com inversão do segmento ST. Vários fatores de risco associados à DAC, incluindo colesterol, tabagismo, obesidade e pressão arterial^{4,6}. Além do acima exposto, o diabetes mellitus tem uma forte relação com a DAC. Estudos revelaram que a hiperglicemia acelera o processo de aterosclerose, criando alterações bioquímicas no corpo humano⁷. Pesquisas também identificaram que o colesterol e a pressão arterial (PA) contribuem ainda mais para a DAC. Ao considerar a correlação entre colesterol e DAC, o colesterol da lipoproteína de baixa densidade (LDL) cria um risco maior em relação ao HDL. No caso da PA, descobriu-se que a hipertensão em estágio 1 cria um risco maior de DAC⁸.

2.2 DOENÇAS CEREBROVASCULARES

A doença cerebrovascular é um tipo de DCV associada aos vasos circulatórios que fornecem sangue ao cérebro, causando um acidente vascular cerebral (AVC) no paciente. A causa mais comum de doença cerebrovascular é a hipertensão, que causa danos ao revestimento interno da artéria. Esse dano resulta em agregação se houver plaquetas na área onde o colágeno está exposto. Quatro tipos mais comuns de doenças cerebrovasculares são AVC, ataque isquêmico transitório (AIT), hemorragia subaracnóidea e demência vascular⁹.

O AVC ocorre por meio de um bloqueio do sangue oxigenado no cérebro devido a uma trombose ou embolia, levando a danos cerebrais⁹. Existem 3 tipos principais de causas para AVC cardioembólicos, conhecidos como arritmia, distúrbios valvulares e anomalias da câmara e da parede cardíaca. Dessas causas, a fibrilação atrial é considerada a principal etiologia dos AVC¹⁰. A fibrilação atrial é uma condição em que o átrio fibrila em vez de se contrair totalmente, criando um batimento cardíaco irregular. Essa fibrilação faz com que o sangue se acumule, permitindo a formação de coágulos, que podem bloquear as artérias que fornecem sangue ao cérebro, resultando em AVC⁹.

AIT, por sua vez, é um tipo de AVC que ocorre temporariamente com sintomas semelhantes aos de um AVC. A hemorragia subaracnóidea é causada pelo vazamento de sangue na superfície do cérebro ou nas artérias. Esse vazamento de sangue resulta em danos ao tecido cerebral e às estruturas neurais. Juntamente com a hipertensão, a obesidade, a diabetes e o tabagismo foram identificados como as principais causas de doenças cerebrovasculares⁹.

2.3 DOENÇA CARDÍACA CONGÊNITA

As doenças cardíacas congênitas (DCC) estão associadas à estrutura do coração. Essa condição é mais comumente identificada como defeitos congênitos em recém-nascidos. Os defeitos podem variar, como defeitos estruturais das paredes do coração, das válvulas cardíacas ou

mesmo das veias e artérias ao redor do coração, o que pode resultar no bloqueio do fluxo sanguíneo, forçando o sangue a fluir na direção errada e diminuindo o fluxo sanguíneo. Os sintomas da DCC são identificados principalmente no nascimento, mas em certos casos os pacientes podem ficar sem diagnóstico por um longo período ou até mesmo por toda a vida. Seus sintomas comuns são sopro cardíaco, membros subdesenvolvidos e falta de ar, fadiga e cianose¹⁰.

As causas das DCC podem não ser diretamente identificáveis. Podem ser causadas por diversos fatores, como infecções durante a gravidez (rubéola), uso de certas drogas, álcool e tabaco, predisposição genética ou mesmo má nutrição. O tratamento pode depender da gravidade do defeito. Embora em certos casos o tratamento não seja necessário, alguns podem exigir cirurgia cardíaca para reparar os defeitos ou até mesmo transplantes de coração¹⁰.

2.4 DOENÇA ARTERIAL PERIFÉRICA

Condição causada pela redução do suprimento de sangue aos membros devido à aterosclerose (depósitos de gordura) nas artérias, a doença arterial periférica (DAP), comumente associado às pernas, apresenta entre seus sintomas comuns descoloração das pernas, câibras nos músculos do quadril e da panturrilha e perda de cabelo nos membros. Em muitos casos, no entanto, esses sintomas podem passar despercebidos. Os fatores de risco mais comuns de DAP incluem pressão alta, tabagismo, diabetes, níveis elevados de lipídios no sangue e níveis elevados de homocisteína. Desses, o tabagismo e o diabetes têm a maior contribuição para a DAP, pois reduzem o fluxo sanguíneo para os membros. A DAP pode causar complicações adicionais, como isquemia crítica de membros, onde as feridas abertas ocorrem em membros irrecuperáveis. Essas feridas podem causar a morte do tecido do membro e levar à amputação¹¹.

3. FATORES DE RISCO DE DOENÇAS CARDIOVASCULARES

As DCV podem ser causadas como resultado de vários fatores de risco, geralmente categorizados em 2 grupos: fatores de risco modificáveis e fatores de risco não modificáveis. Fatores de risco modificáveis se referem a causas controláveis de DCV, como obesidade, lipídios no sangue e fatores comportamentais. Fatores de risco não modificáveis são aqueles que não podem ser controlados, como idade, sexo e predisposição genética. O conhecimento desses fatores é altamente crítico em ambas as fases de prevenção secundária, diagnóstico precoce e tratamento. Compreender os fatores de risco e as suas interações permite aos profissionais de saúde avaliarem se um indivíduo está ou não em risco e, em caso afirmativo, como podem ser controlados¹¹.

3.1 GÊNERO

A DCV é uma das principais causas de morte para pessoas de ambos os sexos. Porém, a análise estatística mostra que certas manifestações de DCV são mais comuns em um gênero em comparação ao outro. Foi estabelecido que os homens são mais propensos a doenças coronárias, enquanto as mulheres têm maior risco de sofrer AVC e insuficiência cardíaca (IC)¹². Dados de um estudo realizado com 8.419 participantes identificou que o risco de DCV para homens e mulheres por volta dos 55 anos é relativamente semelhante. O risco estimado de DCV ao longo da vida para os homens foi de 67,1%, enquanto as mulheres tiveram uma taxa de risco de 66,4%¹³.

Essa pesquisa também descobriu que existem diferenças significativas nas primeiras manifestações de DCV em homens e mulheres. Os dados revelam que 27,2% e 22,8% das primeiras manifestações nos homens corresponderam a doenças coronarianas e doenças cerebrovasculares, respectivamente, enquanto as mulheres apresentaram taxas de 16,9% e 29,8% para os mesmos tipos de DCV, levando à conclusão de que os homens têm um risco maior de doenças coronárias, enquanto as mulheres estão expostas a um risco maior de doenças cerebrovasculares¹³.

A baixa suscetibilidade geral das mulheres às doenças cardiovasculares pode ser atribuída aos efeitos cardioprotetores do estrogênio. Embora o efeito total do estrogênio na saúde cardiovascular das mulheres ainda não tenha sido identificado, o estudo mostra que contribui para aumentar os níveis de colesterol HDL e, ao mesmo tempo, diminuir os níveis de LDL, o que é essencial para preservar a saúde cardiovascular. Além disso, considera-se que o estrogênio inibe o desenvolvimento e a progressão da aterosclerose. Mas, com a menopausa, a conseqüente redução do estrogênio faz com que a suscetibilidade das mulheres às DCV aumente para quase o mesmo nível dos homens¹³.

3.2 IDADE

A idade é um dos fatores não modificáveis mais comuns, considerados em quase todos os modelos de predição de risco de DCV. O fator idade afeta os dois sexos de maneira diferente no desenvolvimento de DCV. Na fase mais jovem, as mulheres apresentam menor risco de desenvolver doença coronariana. Porém, essa vantagem reduz drasticamente com o tempo. Foi descoberto que o risco de DCV aumenta com a idade⁸. Uma razão para isso seria o aumento dos níveis de colesterol com a idade. Estima-se que o colesterol total nos homens aumenta até os 45 aos 50 anos de idade, enquanto nas mulheres esse período se estende até 60 aos 65 anos¹⁴.

Além disso, o aumento da PA com a idade também pode ser uma causa para o aumento dos riscos de DVC. Importante mencionar que o aumento da PA é mais proeminente nas mulheres em relação aos homens. Porém, ao considerar modelos de avaliação de risco multivariáveis, é possível

verificar que a idade é um indicador de quanto tempo a pessoa esteve exposta a outros fatores de risco, como tabagismo e obesidade, criando dúvidas se a idade é ou não um fator de risco independente para DCV¹⁴.

Foi comprovado por uma investigação que, dada a ausência de intolerância à glicose e níveis moderados de pressão arterial e colesterol, a expectativa de vida pode ser estendida até 85 anos. Isso permite concluir que, embora a idade seja um fator de risco relevante para DCV, a expectativa de vida pode ser aumentada com uma modificação do estilo de vida¹⁴.

3.3 OBESIDADE

A obesidade se refere à condição de acúmulo de gordura corporal, levando a riscos à saúde. No entanto, a associação de obesidade e DCV tem sido um tema muito debatido. Embora muitos estudos mostrem que indivíduos obesos têm um risco relativamente maior de desenvolver DCV, poucos mostram uma correlação direta entre peso/obesidade e DCV. A obesidade está associada a muitos outros fatores de risco, como lipídios (colesterol), glicose e PA, que levam ao consenso geral de que o risco de DCV para indivíduos obesos se deve principalmente aos fatores de risco mencionados e não à obesidade em si¹⁵.

O índice de massa corporal (IMC) pode ser considerado uma medida bruta da obesidade. Isso é calculado dividindo o peso de um indivíduo (Kg) pelo quadrado da altura (m²). O IMC entre 25 e 30 é considerado sobrepeso, enquanto um IMC acima de 30 é considerado obeso. Porém, a associação do IMC e do risco de DCV varia de indivíduo para indivíduo. Por exemplo, nas mulheres, o IMC inferior a 21 é considerado ótimo para proteção contra DCV. Também foi descoberto que mesmo um IMC acima de 30 pode não ameaçar a saúde cardiovascular, desde que a gordura se acumule na região da pelve e não no abdômen¹⁵.

As causas da obesidade podem ser genéticas ou comportamentais. Embora alguns sejam geneticamente programados para reter gordura e reduzir as taxas metabólicas, alguns podem levar a um estilo de vida pouco saudável, com falta de exercício e dietas desequilibradas. A American Heart Association (AHA) afirma que mesmo uma diminuição de 5 a 10% no peso corporal pode ter impactos positivos, como diminuição da pressão arterial, colesterol e aumento da sensibilidade à glicose, o que reduziria o risco de DCV¹⁵.

4. PREVENÇÃO PRIMÁRIA: MUDANÇAS NO ESTILO DE VIDA

4.1 EXERCÍCIO

O exercício continua a ser recomendado para a redução do risco de DCV, sendo consistente com os seus efeitos positivos para uma ampla variedade de condições de saúde. As reduções mais significativas nos principais eventos cardiovasculares são observadas no início do exercício, com aumentos subsequentes no nível de exercício proporcionando

benefícios adicionais, embora sejam observados retornos decrescentes nos extremos superiores da intensidade do exercício¹⁶. Atualmente, existem evidências limitadas que apoiam a hipótese de que níveis extremos de exercício aumentam o risco de DCV, porém algumas sugerem um risco aumentado de outras doenças cardíacas, particularmente fibrilação atrial¹⁷. As evidências indicam que o exercício regular é extremamente benéfico para a população em geral, onde os benefícios superam substancialmente os riscos¹⁸.

Enquanto a European Society of Cardiology (ESC)¹⁹ recomenda uma combinação de exercícios aeróbicos e de força recomendados pelo menos 150 minutos de intensidade moderada ou pelo menos 75 minutos de exercício aeróbico de intensidade vigorosa mais pelo menos 2 sessões de fortalecimento muscular por semana, a American College of Cardiology/American Heart Association (AHA/ACC)²⁰ aconselham a prática de atividade física para reduzir a PA e o colesterol não HDL, com 3 a 4 sessões de 40 minutos de exercício moderado a vigoroso. As recomendações se baseiam em grande parte nas expectativas razoáveis de exercício na população em geral, e não na dosagem ideal específica. Mais investigações são necessárias para gerar metas claras e baseadas em evidências para o exercício²¹.

4.2 DIETA

Existe um grande conjunto de evidências observacionais e epidemiológicas que demonstram que mudanças na dieta podem reduzir a morbidade e a mortalidade por DCV. Porém, a natureza multifacetada da modificação dietética significa que há evidências limitadas na forma de estudos controlados randomizados (ECR)²². A ESC recomenda uma dieta pobre em gorduras saturadas, com foco em produtos integrais, vegetais, frutas e peixes como a base alimentar da prevenção de DCV. Aconselha a abstinência de álcool e bebidas açucaradas e a adesão a uma dieta mediterrânea. Foi demonstrado que todos esses ajustes reduzem significativamente o risco de DCV¹⁹. Evidências que relacionam causalmente gorduras trans produzidas industrialmente e doença coronariana estão refletidas nas orientações da ESC sobre como evitar esses alimentos, que menciona que quanto menos, melhor²³.

As orientações da AHA/ACC estão alinhadas com a ESC. A Dietary Approaches to Stop Hypertension (DASH) deixou de ser recomendada, uma vez que se descobriu que a ingestão de produtos lácteos está associada a um aumento nas taxas de mortalidade CV quando comparada com proteínas vegetais²⁴. A orientação agora é a adoção de dietas mediterrânicas, juntamente com o aumento do consumo de nozes, vegetais, leguminosas, frutas e proteínas vegetais ou carnes magras, de preferência peixe. Isso se baseia na associação consistente dessas dietas com menor risco de mortalidade por todas as causas do que as dietas controle ou padrão encontradas em estudos observacionais²⁵.

4.3 TABAGISMO E CIGARROS ELETRÔNICOS

Fumar continua sendo um dos principais contribuintes para DCV em todo o mundo. Estima-se que 1 bilhão de pessoas fumem em todo o mundo e 12% das mortes relacionadas com DCV são atribuíveis ao consumo de tabaco^{26,27}. Não existe um nível seguro de tabagismo e sabe-se que mesmo o tabagismo passivo aumenta o risco de DCV²⁸. Parar de fumar é a intervenção com melhor relação custo-eficácia na prevenção primária para redução do risco de DCV. Por isso, todas as diretrizes recomendam a cessação do tabagismo¹⁹.

Foi demonstrado que farmacoterapias como a terapia de reposição de nicotina (TRN) e o bupropion – um inibidor da recaptção de noradrenalina e dopamina – ajudam cerca de 80% dos fumantes a parar de fumar em comparação com o placebo. Agonista parcial da nicotina, a vareniclina duplica a probabilidade de abstinência¹⁹ e as preocupações anteriores relativas a uma possível ligação entre a vareniclina e acontecimentos neuropsiquiátricos graves parecem ter sido refutadas²⁹. Uma revisão da Cochrane descobriu que o aumento do apoio comportamental como complemento à farmacoterapia para a cessação do tabagismo provavelmente aumenta a chance de sucesso em 10 a 20%, em comparação com pouco ou nenhum apoio comportamental³⁰.

Os cigarros eletrônicos, por sua vez, são dispositivos alimentados por bateria que simulam o fumo aquecendo a nicotina entre outros produtos químicos em um vapor que é então inalado. Os dados de sua segurança a longo prazo permanecem escassos e inconclusivos, enquanto as informações disponíveis sugerem que eles são menos cardiovasculopáticos do que os cigarros tradicionais, mas ainda existe potencial para aumento do risco de DCV com o seu uso. Esses efeitos são mediados pelo aumento da inflamação, agregação plaquetária, arritmogênese, entre outras vias³¹⁻³⁴.

Existe preocupação com o risco para os não tabagistas, mas para os tabagistas, a mudança de cigarros para cigarros eletrônicos parece ser uma estratégia útil de redução de danos, com um ECR recente demonstrando que esta estratégia supera a TRN na cessação do tabagismo a longo prazo³⁵. As evidências que demonstram a causalidade entre o tabagismo e as DCV leva as diretrizes da AHA e da ESC a recomendarem à cessação do tabagismo. Mais evidências sobre a utilidade ou os danos dos cigarros eletrônicos ainda são aguardadas e influenciarão futuras diretrizes^{19,25}.

4.4 ÁLCOOL

Tem existido controvérsia sobre o suposto benefício da ingestão leve a moderada de álcool no risco de DCV, apesar das evidências que ligam sua ingestão acima dos limites atuais e aumento do risco de DCV³⁶. Existem estudos epidemiológicos que relacionam o consumo leve a moderado com a

redução do risco de DCV³⁷, mas Holmes et al³⁸ desafiam essa suposição em sua meta-análise. Eles descobriram que o perfil de risco de DCV é significativamente menor naqueles estudados com um polimorfismo de nucleotídeo único na enzima álcool desidrogenase, que predispõe o indivíduo a consumir menos álcool e sugerem que os efeitos cardioprotetores do álcool encontrados em estudos observacionais anteriores podem ser devidos a vieses de seleção ou confusão. A ESC cita especificamente esse estudo na sua justificativa para limitar a ingestão de álcool¹⁹. A AHA/ACC, por sua vez, recomenda um limite diário de 1 ou 1–2 doses/dia para mulheres e homens, respetivamente, embora as evidências pareçam demonstrar que, se houver qualquer efeito cardioprotetor, é provável que ocorra em níveis inferiores a este³⁹.

5. TERAPIAS MEDICAMENTOSAS

5.1 TERAPIA HIPOLIPEMIANTE

Os lipídios são moléculas vitais para uma variedade de processos fisiológicos, incluindo utilização de energia, produção de hormônios esteroides e formação de ácidos biliares. Lipoproteínas contendo apolipoproteína-B <70 nm de diâmetro podem atravessar as paredes endoteliais e interagir com estruturas da matriz extracelular, levando à deposição lipídica e à ateromagenese, precursora da DCV⁴⁰.

Dados apoiam o fato de que os níveis de colesterol sérico e dos seus transportadores de lipoproteínas estão causalmente ligados à DCV. Estudos epidemiológicos demonstram que populações com níveis mais baixos de colesterol total e não-lipoproteína de alta densidade (não-HDL-C) têm níveis mais baixos de DCV, e que a exposição a longo prazo a níveis mais baixos de não-HDL-C, em comparação com a exposição a curto prazo, leva a reduções na taxa de DCV^{41,43}. Além disso, ECRs de medicamentos que reduzem o colesterol registraram reduções acentuadas na DCV sem evidência de curva em forma de J⁴³.

Níveis plasmáticos elevados de triglicérides estão associados a taxas mais altas de DCV. Este efeito pode ser melhorado pela redução farmacológica dos níveis de triglicérides (TG), embora isso possa ser mediado por alterações ligadas na concentração de lipoproteínas ricas em TG, conforme estimado por não-HDL-C. São feitas recomendações para outros grupos lipídicos, mas observa-se que os ensaios clínicos não determinaram claramente os níveis alvo de HDL-C ou TG. Porém, as evidências a favor de uma redução mais agressiva do LDL-C são crescentes⁴⁰.

Os níveis de HDL-C estão inversamente associados à DCV e isso é consistentemente observado em estudos epidemiológicos. No entanto, os ECR não demonstraram nenhum efeito benéfico no aumento dos níveis de HDL-C, nem na alteração da progressão da aterosclerose nem nas taxas de DCV⁴⁴⁻⁴⁶. Nem as diretrizes da AHA/ACC nem da ESC recomendam níveis-

alvo nem intervenções para estas moléculas. Em vez disso, sugerem a sua utilização para ajudar a estratificar o risco de pacientes individuais, particularmente naqueles com LDL-C iatrogenicamente reduzido, uma vez que níveis elevados de TG, ApoB e níveis reduzidos de HDL-C podem indicar risco persistente de DCV^{40,47}.

As diretrizes atuais da AHA/ACC⁴⁷ e da ESC⁴⁸, relacionadas ao controle do colesterol, recomendam metas mais baixas de colesterol sérico e novas práticas diante de evidências atualizadas e novas opções terapêuticas, conforme ilustrado na Tabela 1. As orientações para intervenção e os níveis ideais de colesterol sérico na prevenção primária se baseiam na avaliação do risco de cada paciente. Isso pode ser realizado utilizando uma variedade de ferramentas de estratificação de risco disponíveis, incluindo o sistema SCORE ou QRISK3 recomendado pela ESC^{19,49}.

Tabela 1. Metas de colesterol de acordo com as diretrizes da AHA/ACC e ESC^{47,48}.

ESC			
Perfil de risco	Baixo	Alto	Muito alto
Alvo LDL-C	<3,0 mmol/L	<2,6 mmol/L/50% de redução	<1,8 mmol/L
AHA/ACC			
Perfil de risco	<5%–7,49% de risco em 10 anos	7,5–19,9% de risco em 10 anos	≥20% de risco em 10 anos
Alvo LDL-C	Discuta o uso de estatinas, se apropriado	Redução de 30–49%	Redução ≥50%

As diferenças entre os dois grupos-alvo são reconhecidas nas diretrizes da ESC como não tendo sido confirmadas por evidências de ECR, observando que inferem níveis-alvo a partir de meta-análises e análises mendelianas que demonstram a redução persistente no risco de DCV com níveis mais baixos de LDL⁴⁰. Para atingir estes objetivos, após as mudanças no estilo de vida, existem várias alternativas farmacológicas recomendadas⁵⁰.

A terapia de base a longo prazo e de primeira linha nas diretrizes europeias e americanas para a prevenção primária continuam a ser as estatinas que, desde 2005, têm demonstrado eficácia na redução do colesterol sérico, com uma correlação clara entre a redução absoluta do LDL e a redução do risco de DCV. Os valores principais incluem uma redução de 20-25% nos eventos cardiovasculares adversos maiores (MACE) e de 10% na mortalidade por todas as causas ao longo de 5 anos por redução de 1 mmol/L no LDL-C⁵⁰.

Para pacientes com intolerância às estatinas, os inibidores da absorção de colesterol, como a ezetimiba, permanecem como segunda linha nas diretrizes da ESC e são recomendados para uso em adição às estatinas quando os valores-alvo não podem ser alcançados devido a evidências de um efeito aditivo em relação às estatinas máximas toleradas. As diretrizes da ESC também recomendam seu uso como monoterapia quando as estatinas não podem ser toleradas devido a inferências feitas a partir de seu uso como terapia adicional, além do uso de estatinas^{51,52}, mas existem poucas evidências de ECR que apoiem esta afirmação⁵³.

Discutidos como uma nova terapia, foi demonstrado que os inibidores da pró-proteína convertase subtilisina kexin tipo 9 (PCSK9) reduzem significativa e substancialmente os níveis de LDL-C e o risco cardiovascular como parte da prevenção secundária em indivíduos de alto risco, e, em parte, impulsionaram parte da narrativa sobre níveis alvo de LDL-C sérico ainda mais baixos. Porém, seu uso tem sido até agora recomendado apenas para prevenção primária em pacientes com risco muito elevado, devido à falta de dados de qualidade e a longo prazo em grupos de prevenção primária. A redução do colesterol é normalmente observada após períodos mais longos, o que exige mais dados longitudinais⁵⁴⁻⁵⁶.

Na mesma linha, o Inclisiran foi desenvolvido para interferir na tradução do PCSK9. Ainda não foram relatados ensaios de fase três para sua utilização na hipercolesterolemia familiar, mas os resultados iniciais demonstram uma redução substancial e significativa do LDL-C nesses pacientes. Atualmente não existem dados sobre sua administração na prevenção primária, mas essa é uma modalidade de tratamento que poderá se expandir com mais dados do grupo de prevenção primária e longitudinais na prevenção secundária e nas populações de risco extremamente elevado⁵⁷.

Embora a redução do LDL-C continue a trazer benefícios em pacientes idosos com DCV conhecida, continua a existir um argumento real sobre o propósito e o benefício da redução do colesterol na prevenção primária. Para pessoas com mais de 75 anos e baixo risco existem poucas evidências sobre benefícios individuais, mesmo em grupos de alto risco em idades mais avançadas, essa evidência é praticamente inexistente tanto em estudos de coorte retrospectivos como em ECRs prospectivos⁵⁸⁻⁶¹.

A meta-análise do Cholesterol Treatment Trialists⁶² ressalta que no grupo de prevenção primária há menos evidência direta de benefício entre pacientes com mais de 75 anos, enquanto o estudo STAREE⁶³ foi desenvolvido especificamente para abordar esta questão, ao analisa o efeito do uso de atorvastatina nos indivíduos com mais de 70 anos sem evidência de doença cardiovascular, diabetes, doença renal ou hepática.

6. HIPERTENSÃO

A hipertensão continua a ser reconhecida como um dos principais contribuintes para o risco cardiovascular, sendo apontada por estudos como o principal contribuinte para a morte prematura global e responsável por mais

mortes por DCV do que qualquer outro fator de risco modificável nos Estados Unidos^{64,65}. Meta-análises demonstraram redução significativa e substancial do risco de DCV com reduções na PA sistólica. Lewington et al⁶⁶ identificaram uma duplicação do risco de DCV com cada aumento da PAS de 20 mmHg e aumento da PAD de 10 mmHg em pacientes com PA de <115 a ≥180mmHg. Essa reação linear contínua foi demonstrada em todas as idades e grupos étnicos⁶⁷⁻⁶⁹.

Existe um acordo entre as diretrizes europeias e americanas em termos de como diagnosticar e tratar a hipertensão, embora existam algumas discrepâncias relacionadas a valores de corte de tratamento e valores-alvo de PA^{70,71}, conforme mostra a Tabela 2.

Tabela 2. Diretrizes para tratamento de hipertensão de acordo com as diretrizes ACC/AHA e ESC^{70,71}.

Parâmetro		ACC/AHA	ESC/ESH
Pressão arterial	130–139/80–89	Risco de DCV em 10 anos <10% – Intervenções no estilo de vida Risco de DCV em 10 anos ≥10% – Tratamento farmacológico	Não há recomendação de tratamento na prevenção primária
	140-159/90–99	Tratamento farmacológico	Risco baixo a moderado de DCV em 10 anos – Intervenções no estilo de vida, se não forem eficazes em 3-6 meses, então tratamento farmacológico Alto risco de DCV em 10 anos/doença renal crônica/danos a órgãos hipertensivos – Tratamento farmacológico
	>160/100	Tratamento farmacológico	Tratamento farmacológico

O diagnóstico e o monitoramento da PA são recomendados por meio de medições repetidas e automatizadas da PA no consultório, monitoramento ambulatorial ou domiciliar. Foi demonstrado que o monitoramento domiciliar e ambulatorial está melhor correlacionado com danos aos órgãos-alvo hipertensivos e pode ajudar na redução do tratamento excessivo da hipertensão do jaleco branco. A partir dos resultados dessas medidas de PA, ambas as diretrizes recomendam o uso de calculadoras de risco de DCV para avaliar a necessidade e a intensidade da terapia anti-hipertensiva^{72,73}.

Em relação à quando tratar, as diretrizes europeias e americanas estão de acordo nas faixas superiores PA >160/100, recomendando tratamento farmacológico. Também citam os benefícios comprovados das terapias anti-hipertensivas em pacientes de risco moderado a alto com PAS >130mmHg e PAD >80mmHg e em qualquer paciente com hipertensão grave (PAS ≥180/PAD ≥110), em que a intervenção demonstrou ser claramente benéfica, independentemente do risco avaliado de DCV⁷⁴⁻⁷⁶.

A principal discrepância entre as diretrizes ocorre em níveis mais baixos de PA. Em PAs de 130–139/80–89, as diretrizes da ESC recomendam intervenções no estilo de vida e consideração do manejo farmacológico apenas em pacientes de alto risco com DCV pré-existente, especialmente doença arterial coronariana. A ACC/AHA, por sua vez, recomenda estratificar estes pacientes utilizando uma calculadora de risco e intervir farmacologicamente naqueles com risco ≥10% ao longo de 10 anos, incentivando ao mesmo tempo intervenções no estilo de vida se <10%^{70,71}.

A terapia anti-hipertensiva com metas mais baixas não é considerada para todos os pacientes, devido à ausência de evidências que suportem seu uso. Considerar o risco de DCV permite obter um benefício clínico claro e uma boa redução do risco relativo^{77,78}. Para PA 140–159/90–99, as diretrizes da ESC recomendam tentativas iniciais de manejo do estilo de vida em pacientes com risco baixo a moderado de DCV antes de dar início à terapia farmacológica. Para indivíduos com alto risco, com doença renal crônica pré-existente ou danos a órgãos mediados por hipertensão, a terapia farmacológica recomendada é imediata, enquanto a ACC/AHA orienta a intervenção farmacológica para todos os pacientes com PA >140/90^{70,71}.

As diferenças nos níveis mais baixos de PA não são insignificantes em termos do seu impacto na população-alvo. Nos Estados Unidos, por exemplo, essa mudança de definição medicaliza subitamente uma proporção significativa da população, com um impacto potencial no custo dos cuidados de saúde. Em relação ao momento recomendado para início do tratamento medicamentoso, a diferença nas recomendações é decorrente da avaliação do benefício relativo de intervir em níveis mais baixos. As alterações nas diretrizes da ACC/AHA citam meta-análises e, particularmente, dados do Systolic Blood Pressure Intervention Trial (SPRINT) que demonstram a redução do risco de DCV ao tratar níveis mais baixos de PA, enquanto a ESC considera que os ganhos na redução do risco de DCV em níveis mais baixos seja pouco significativo⁷⁹.

Além disso, enquanto as diretrizes americanas citam a evidência de aumento do risco relativo entre PAS <120 a 130-139, as europeias apontam para a falta de evidências de redução de risco no tratamento de pessoas com PA <140. O ensaio SPRINT, nesse caso, inclui pacientes com uma PA basal de 130-139 e já em tratamento anti-hipertensivo na sua análise de dados, gerando possíveis questionamentos sobre seus resultados, relacionados a pacientes não tratados com PA semelhante⁷⁹.

Em relação à PA alvo, sugere-se uma curva em forma de J em eventos de DCV a partir de ensaios observacionais, mas existem preocupações significativas sobre variáveis de confusão e não há dados claros que a apoiem nos ECR⁸⁰⁻⁸². Fisiologicamente, deve haver uma PA subótima na qual a perfusão sistêmica fica comprometida, mas esse nível permanece delineado de forma insatisfatória. A meta-análise de Bundy et al⁸³ sugere que uma redução mais agressiva da PAS e da PAD leva a uma maior redução de eventos cardiovasculares, enquanto os níveis-alvo atuais se baseiam em grande parte nas evidências do ensaio SPRINT, que demonstraram um aumento da taxa de efeitos secundários hipotensores quando os alvos intensivos de PAS são <120 em comparação com <140⁷⁹.

A diferença de prioridades de risco/benefício também é observada na abordagem ao direcionamento da PA no paciente idoso. A ESC sugere metas de PA mais altas de <140/90 para compensar um aumento na taxa de efeitos adversos observados quando se buscam metas de PA mais baixas em idosos, enquanto a AHA recomenda metas mais baixas de <130/90, devido ao benefício cardiovascular percebido acumulado nesta população^{70,71}. Ambas as diretrizes concordam com o uso de terapia combinada em pacientes com PA \geq 20/10 mmHg acima da meta de PAS, devido à evidência do efeito sinérgico das terapias anti-hipertensivas, conforme demonstrado por Wald et al⁸⁴.

A recomendação contínua do betabloqueio como agente anti-hipertensivo nas diretrizes europeias permanece um ponto de discórdia, com as diretrizes americanas afirmando que uma revisão Cochrane de 2017 demonstra que não há evidências de redução de risco secundária ao seu uso. Eles observam sua utilidade potencial em certos pacientes, especificamente aqueles com comorbidades que podem se beneficiar de seu uso, como IC com fração de ejeção reduzida ou doença cardíaca isquêmica. Caso contrário, permanece um amplo acordo à utilização de anti-hipertensores específicos, sendo os inibidores da enzima de conversão da angiotensina, os bloqueadores dos receptores da angiotensina, os bloqueadores dos canais de cálcio e os diuréticos tiazídicos as opções de primeira linha, usadas isoladamente ou em combinação⁸⁵.

7. NÍVEIS ELEVADOS DE GLICOSE

O diabetes mellitus (DM) é um fator de risco reconhecido para DCV e comumente agrupado com hipertensão e dislipidemia, que, juntos, representam a síndrome metabólica. Embora alguns estudos

demonstrassem significância, meta-análises indicaram que o tratamento intensivo do DM e a manutenção do controle glicêmico adequado reduzem o risco de DCV, com diferenças na significância estatística, provavelmente devido a períodos de acompanhamento curtos. Há evidências de aumento do risco de DCV com DM de longa data e aumento da taxa de eventos com carga glicêmica⁸⁶.

Mudanças no estilo de vida podem gerar mudanças na carga da doença e têm sido associadas a uma redução na DCV. Por isso, devem ser recomendadas a todos os indivíduos com DM como opção de primeira linha, sendo a metformina a opção farmacológica de primeira linha. O uso de metformina leva a reduções nos níveis de hemoglobina glicada (HbA1C) e nas taxas de DCV, mas é inferior às terapias anti-hipertensivas e hipolipemiantes em termos de redução de risco relativo e absoluto⁸⁶. Foi demonstrado que o controle intensivo da HbA1C é benéfico na redução da DCV, embora alguns dados sugiram que esse controle é mais eficaz em populações mais jovens com diagnósticos recentes em comparação com pacientes mais velhos em que esse risco está presente há algum tempo^{87,88}.

Embora necessária no DM tipo 1, a justificativa cardiovascular para o uso de insulina no DM tipo 2 gera controvérsias. Embora se saiba que melhora a HbA1C e, portanto, teoricamente, melhora o risco macrovascular, pode contribuir para a ateromagnese, o ganho de peso, o aumento do risco de hipoglicemia e, devido ao aumento da retenção de sódio, pode piorar a congestão sistêmica e a insuficiência cardíaca⁸⁹. Não houve nenhum ECR significativo que descreva de forma conclusiva seu perfil de segurança em DCV⁹⁰, embora toda a preocupação sobre seu potencial de danos tenha resultado de meta-análise de estudos observacionais com as consequentes falhas⁸⁹. Atualmente, sua utilização se baseia na capacidade bem estabelecida de reduzir a exposição sistêmica à glicose, com evidências demonstrando que um controle glicêmico mais rigoroso gera uma melhoria significativa do risco de DCV⁸⁶.

Tanto as diretrizes da ESC quanto da AHA recomendam a metformina como tratamento de primeira linha, enquanto as diretrizes da ESC também considerem os inibidores do SGLT2, devido a evidências de seu perfil benéfico nessa coorte. O surgimento dos inibidores do transportador de sódio-glicose 2 (SGLT2) para o tratamento do diabetes tem sido promissor na redução do risco de DCV. Ensaios de resultados cardiovasculares para SGLT2s demonstraram não apenas segurança, mas melhoraram os resultados cardíacos^{91,92}. Pesquisas estão em andamento sobre seu uso específico como medicamento cardioprotetor, mas grande parte de sua cardioproteção se deve à redução de mortes por IC e hospitalizações⁹³. Na realidade, evidências sugerem que podem ter utilidade tanto na prevenção primária como secundária da DCV, embora sua utilização em pacientes sem DM ainda não esteja clara⁹⁴.

Da mesma forma que os SGLT2s, os ensaios de resultados cardiovasculares da classe do peptídeo-1 semelhante ao glucagon (GLP-1)

demonstraram um efeito cardioprotetor para alguns membros da classe, nomeadamente liraglutida, semaglutida, albiglutida e dulaglutida⁹⁵. E, ao contrário dos inibidores do SGLT-2, a redução dos resultados cardiovasculares negativos é observada devido à diminuição das complicações macrovasculares. Embora isso não tenha sido demonstrado como um efeito de classe, as diretrizes europeias foram atualizadas para recomendar que no DM2 com alto risco de DCV os antagonistas do SGLT-2 e os agonistas do GLP-1 com benefícios cardiovasculares comprovados devem ser considerados de primeira linha, mesmo antes da metformina⁹⁶.

O benefício da sua utilização na prevenção primária da DCV ainda não é claro, embora uma meta-análise recente demonstrado um benefício da DCV em doentes sem DCV estabelecida. Os autores observaram o pequeno número de MACE no braço da prevenção primária, com o risco resultante dos dados não sendo suficientemente robustos para basear recomendações de diretrizes para seu uso⁹⁷.

8. IMPORTÂNCIA DA PREVENÇÃO SECUNDÁRIA NAS DCV

A prevenção secundária visa identificar uma doença no paciente antes do início dos sintomas e reduzir o impacto na vida dos pacientes. Embora o conhecimento sobre a variação dos fatores de risco auxilie no processo de triagem, é importante compreender as intervenções médicas necessárias para reduzir o impacto da doença⁹⁸.

Nos casos em que a prevenção primária falha devido a fatores de risco não modificáveis, a prevenção secundária se torna a melhor escolha na manutenção da qualidade de vida do paciente. A prevenção secundária compreende a identificação dos riscos de DCV antes que a doença cause danos permanentes ou crie situações médicas críticas e, em seguida, conduza as intervenções necessárias para reverter os efeitos da doença. Esses tratamentos têm um impacto relativamente baixo no paciente em relação às intervenções terciárias⁹⁸.

Caso um paciente seja diagnosticado com risco de DCV, ele será prescrito para dois tipos de intervenções. O primeiro são as mudanças no estilo de vida, que causam um impacto mínimo no indivíduo. Em segundo lugar, as intervenções médicas são muito mais acessíveis do que a maioria das intervenções terciárias. Alguns procedimentos terciários, como a implantação de marcapasso, exigem cuidados constantes ao longo da vida do paciente, que incluem evitar a exposição prolongada a campos eletromagnéticos e realizar visitas regulares ao médico, o que pode comprometer a vida cotidiana do paciente⁹⁹. A maior acessibilidade às intervenções de prevenção secundária garante a utilização de tratamentos para garantir a segurança do paciente. Em procedimentos médicos críticos e inacessíveis (prevenção terciária), há casos em que os pacientes procrastinam devido a dificuldades financeiras que colocam a sua saúde em grave perigo. Outra ocorrência comum são pacientes que visitam países em

desenvolvimento para receber cuidados acessíveis. Métodos de prevenção secundária poderiam minimizar esse tipo de situação¹⁰⁰.

Por último, a prevenção secundária reduz o fardo socioeconômico do país, assim como dos familiares do paciente. Considerando o custo doméstico, ele ocorre tanto no curto como no longo prazo. Os custos de curto prazo incluem hospitalização, viagens de ambulância e despesas cirúrgicas. Os de longo prazo, por sua vez, correspondem a consultas médicas, exames para monitorar a progressão da doença e medicamentos. Esse efeito pode ser multiplicado devido à falta de produtividade dos pacientes ou caso o paciente venha a falecer. A falta de produtividade também tem implicações a nível macroeconômico^{98,100}.

REFERÊNCIAS

1. Organização Mundial de Saúde (OMS). Noncommunicable diseases. [Online]. Disponível em: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs355/en>.
2. McGill HC, McMahan CA, Gidding SS. Preventing heart disease in the 21st century implications of the pathobiological determinants of atherosclerosis in youth (PDAY) study. *Circulation*. 2008;117(9):1216–1227.
3. Organização Mundial de Saúde (OMS). Cardiovascular diseases (CVDs). [Online]. Disponível em: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs317/en/>.
4. Scheuner MT. Genetic predisposition to coronary artery disease. *Curr Opin Cardiol*. 2001;16(4):251-260.
5. National Heart, Lung, and Blood Institute. Coronary Heart Disease. [Online]. Disponível em: <https://www.nhlbi.nih.gov/health/health-topics/topics/cad>.
6. Gordon T, Castelli WP, Hjortland MC, Kannel WB, Dawber TR. Diabetes, blood lipids, and the role of obesity in coronary heart disease risk for women. The Framingham study. *Ann Intern Med*. 1977;87(4):393-397.
7. Cooper JHC, Stephanie. Coronary Artery Disease in People with Diabetes: Diagnostic and Risk Factor Evaluation. *Clin Diabetes*. 1999;17(2).
8. Jousilahti P, Vartiainen E, Tuomilehto J, Puska P. Sex, age, cardiovascular risk factors, and coronary heart disease: a prospective follow-up study of 14 786 middle-aged men and women in Finland. *Circulation*. 1999;99(9):1165-1172.
9. Maier IL, Schregel K, Karch A, et al. Association between Embolic Stroke Patterns, ESUS Etiology, and New Diagnosis of Atrial Fibrillation: A Secondary Data Analysis of the Find-AF Trial. *Stroke Res Treat*. 2017;2017:1391843.

10. Lloyd-Jones DM, Larson MG, Leip EP, et al. Lifetime risk for developing congestive heart failure: the Framingham Heart study. *Circulation*. 2002;106(24):3068-3072.
11. Lloyd-Jones DM, Larson MG, Beiser A, Levy D. Lifetime risk of developing coronary heart disease. *The Lancet*. 1999;353(9147):89-92.
12. Leening MJG, Ferket BS, Steyerberg EW, et al. Sex differences in lifetime risk and first manifestation of cardiovascular disease: Prospective population based cohort study. *BMJ*. 2014;349:g5992.
13. Jousilahti P, Vartiainen E, Tuomilehto J, Puska P. Twenty-Year Dynamics of Serum Cholesterol Levels in the Middle-Aged Population of Eastern Finland. *Ann Intern Med*. 1996;125(9):713-722.
14. Terry DF, Pencina MJ, Vasan RS, et al. Cardiovascular risk factors predictive for survival and morbidity-free survival in the oldest-old Framingham Heart Study participants. *J Am Geriatr Soc*. 2005;53(11):1944-1950.
15. Eckel RH, Krauss RM. American Heart Association call to action: obesity as a major risk factor for coronary heart disease. *Circulation*. 1998;97(21):2099-2100.
16. Lavie C, O'Keefe J, Church T, et al. The role of physical fitness in cardiovascular disease prevention. *The Medical Roundtable General Medicine Edition 2020*.
17. Liu Y, Lee DC, Li Y, et al. Associations of resistance exercise with cardiovascular disease morbidity and mortality. *Med Sci Sports Exerc* 2019; 51: 499–508.
18. Eijssvogels TM, Molossi S, Lee D, et al. Exercise at the extremes: the amount of exercise to reduce cardiovascular events. *J Am Coll Cardiol* 2016; 67: 316–329.
19. Piepoli MF, Hoes AW, Agewall S, et al.; ESC Scientific Document Group. 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: 2315–2381.
20. Eckel RH, Jakicic JM, Ard JD, et al. 2013 AHA/ACC guideline on lifestyle management to reduce cardiovascular risk: a report of the American College of Cardiology/ American Heart Association task force on practice guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2014; 63: 2960–2984.
21. Nystoriak MA and Bhatnagar A. Cardiovascular effects and benefits of exercise. *Front CardiovascMed* 2018; 5: 135.

22. Rabar S, Harker M, O'Flynn N, et al.; Guideline Development Group. Lipid modification and cardiovascular risk assessment for the primary and secondary prevention of cardiovascular disease: summary of updated NICE guidance. *BMJ* 2014; 349: g4356.
23. de Souza RJ, Mente A, Maroleanu A, et al. Intake of saturated and trans unsaturated fatty acids and risk of all cause mortality, cardiovascular disease, and type 2 diabetes: systematic review and meta-analysis of observational studies. *BMJ* 2015; 351: h3978.
24. Song M, Fung TT, Hu FB, et al. Association of animal and plant protein intake with all-cause and cause-specific mortality. *JAMA Intern Med* 2016; 176: 1453–1463.
25. Arnett DK, Blumenthal RS, Albert MA, Buroker AB, et al. 2019 ACC/AHA guideline on the primary prevention of cardiovascular disease: executive summary: a report of the American college of cardiology/American heart association task force on clinical practice guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2019; 74: 1376–1414.
26. Eriksen M, Mackay J, Schluger N, et al. *The tobacco atlas*. 5th ed. Atlanta, Georgia, USA: American Cancer Society, 2015.
27. Mathers C, Stevens G, d'Espaignet ET, et al. WHO global report: mortality attributable to tobacco. 2012. [Online]. Disponível em: <http://hdl.handle.net/1959.13/1408553>.
28. Law MR and Wald NJ. Environmental tobacco smoke and ischemic heart disease. *Prog Cardiovasc Dis* 2003;46: 31–38.
29. Anthenelli RM, Benowitz NL, West R, et al. Neuropsychiatric safety and efficacy of varenicline, bupropion, and nicotine patch in smokers with and without psychiatric disorders (EAGLES): a doubleblind, randomised, placebo-controlled clinical trial. *Lancet* 2016; 387: 2507–2520.
30. Hartmann-Boyce J, Hong B, Livingstone-Banks J, et al. Additional behavioural support as an adjunct to pharmacotherapy for smoking cessation. *Cochrane Datab Syst Rev* 2019; 6: 1465–1858.
31. Shields PG, Berman M, Brasky TM, et al. A review of pulmonary toxicity of electronic cigarettes in the context of smoking: a focus on inflammation. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2017; 26: 1175–1191.
32. Hom S, Chen L, Wang T, et al. Platelet activation, adhesion, inflammation, and aggregation potential are altered in the presence of electronic cigarette extracts of variable nicotine concentrations. *Platelets* 2016; 27: 694–702.
33. Nocella C, Biondi-Zoccai G, Sciarretta S, et al. Impact of tobacco versus electronic cigarette smoking on platelet function. *Am J Cardiol* 2018; 122: 1477–1481.

34. Moheimani RS, Bhetraratana M, Peters KM, et al. Sympathomimetic effects of acute E-cigarette use: role of nicotine and non-nicotine constituents. *JAHA* 2017; 6: e006579.
35. Hajek P, Phillips-Waller A, Przulj D, et al. Randomized trial of e-cigarettes versus nicotine-replacement therapy. *N Engl J Med* 2019; 380: 629–637.
36. Bell S, Daskalopoulou M, Rapsomaniki E, et al. Association between clinically recorded alcohol consumption and initial presentation of 12 cardiovascular diseases: population based cohort study using linked health records. *Bmj* 2017; 356: j909.
37. Mukamal K and Lazo M. Alcohol and cardiovascular disease. *Bmj* 2017; 356: j1340.
38. Holmes MV, Dale CE, Zuccolo L, et al.; InterAct Consortium. Association between alcohol and cardiovascular disease: Mendelian randomisation analysis based on individual participant data. *Bmj* 2014; 349: g4164.
39. Licaj I, Sandin S, Skeie G, et al. Alcohol consumption over time and mortality in the Swedish women’s lifestyle and health cohort. *BMJ Open* 2016; 6: e012862.
40. Authors/Task Force Members, ESC Committee for Practice Guidelines (CPG), ESC National Cardiac Societies. 2019 ESC/EAS guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Atherosclerosis* 2019.
41. Ference BA, Yoo W, Alesh I, et al. Effect of long-term exposure to lower low-density lipoprotein cholesterol beginning early in life on the risk of coronary heart disease: a Mendelian randomization analysis. *J Am Coll Cardiol* 2012; 60: 2631–2639.
42. Holmes MV, Asselbergs FW, Palmer TM, et al.; on behalf of the UCLEB consortium. Mendelian randomization of blood lipids for coronary heart disease. *Eur Heart J* 2015; 36: 539–550.
43. 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 meta-analysis. *JAMA* 2016; 316: 1289–1297.
44. Lewington S, Whitlock G, Clarke R, et al.; Prospective Studies Collaboration. Prospective studies collaboration blood cholesterol and vascular mortality by age, sex, and blood pressure: a meta-analysis of individual data from 61 prospective studies with 55,000 vascular deaths. *Lancet* 2007; 370: 1829–1839.

45. Lincoff AM, Nicholls SJ, Riesmeyer JS, et al.; ACCELERATE Investigators. Evacetrapib and cardiovascular outcomes in high-risk vascular disease. *N Engl J Med* 2017; 376: 1933–1942.
46. Bowman L, Hopewell J, Chen F, et al. Effects of anacetrapib in patients with atherosclerotic vascular disease. *J Vasc Surg* 2018; 67: 356.
47. 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. *J Am Coll Cardiol* 2019; 73: e285–e350.
48. Mach F, Baigent C, Catapano AL, et al.; ESC Scientific Document Group. 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.
49. Hippisley-Cox J, Coupland C and Brindle P. Development and validation of QRISK3 risk prediction algorithms to estimate future risk of cardiovascular disease: prospective cohort study. *BMJ* 2017; 357: j2099.
50. Baigent C. 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: 1267–1278.
51. Khan SU, Talluri S, Riaz H, et al. A Bayesian network meta-analysis of PCSK9 inhibitors, statins and ezetimibe with or without statins for cardiovascular outcomes. *Eur J Prev Cardiol* 2018; 25: 844–853.
52. Koskinas KC, Siontis GC, Piccolo R, et al. Effect of statins and non-statin LDL-lowering medications on cardiovascular outcomes in secondary prevention: a meta-analysis of randomized trials. *Eur Heart J* 2018; 39: 1172–1180.
53. Zhan S, Tang M, Liu F, et al. Ezetimibe for the prevention of cardiovascular disease and all-cause mortality events. *Cochrane Datab Syst Rev* 2018; 11: 1465–1858.
54. Stewart J, Manmathan G and Wilkinson P. Primary prevention of cardiovascular disease: a review of contemporary guidance and literature. *JRSM Cardiovasc Dis* 2017; 6: 2048004016687211.
55. Schwartz GG, Steg PG, Szarek M, et al. Alirocumab and cardiovascular outcomes after acute coronary syndrome. *N Engl J Med* 2018; 379: 2097–2107.

56. 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.
57. Stoekenbroek RM, Kallend D, Wijngaard PL, et al. Inclisiran for the treatment of cardiovascular disease: the ORION clinical development program. *Future Cardiol* 2018; 14: 433–442.
58. Ramos R, Comas-Cufi M, Marti-Lluch R, et al. Statins for primary prevention of cardiovascular events and mortality in old and very old adults with and without type 2 diabetes: retrospective cohort study. *Bmj* 2018; 362: k3359.
59. Han BH, Sutin D, Williamson JD, et al.; ALLHAT Collaborative Research Group. Effect of statin treatment vs usual care on primary cardiovascular prevention among older adults: the ALLHAT-LLT randomized clinical trial. *JAMA Intern Med* 2017; 177: 955–965.
60. Shepherd J, Blauw GJ, Murphy MB, et al. Pravastatin in elderly individuals at risk of vascular disease (PROSPER): a randomised controlled trial. *Lancet* 2002; 360: 1623–1630.
61. Ridker PM, Lonn E, Paynter NP, et al. Primary prevention with statin therapy in the elderly: new metaanalyses from the contemporary JUPITER and HOPE-3 randomized trials. *Circulation* 2017; 135: 1979–1981.
62. Armitage J, Baigent C, Barnes E, et al. Efficacy and safety of statin therapy in older people: a metaanalysis of individual participant data from 28 randomised controlled trials. *Lancet* 2019; 393: 407–415.
63. Zoungas S. National Institutes of Health. A clinical trial of STAtin Therapy for Reducing Events in the Elderly (STAREE). 2014.
64. Forouzanfar MH, Liu P, Roth GA, et al. Global burden of hypertension and systolic blood pressure of at least 110 to 115 mm Hg, 1990-2015. *JAMA* 2017; 317: 165–182.
65. Danaei G, Ding EL, Mozaffarian D, et al. The preventable causes of death in the United States: comparative risk assessment of dietary, lifestyle, and metabolic risk factors. *PLoS Med* 2009; 6: e1000058.
66. Lewington S, Clarke R, Qizilbash N, et al.; Prospective Studies Collaboration. Prospective studies collaboration. Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies. *Lancet* 2002; 360: 1903–1913.
67. Vishram JK, Borglykke A, Andreasen AH, et al. Impact of age on the importance of systolic and diastolic blood pressures for stroke risk: the Monica, Risk, Genetics, Archiving, and Monograph (MORGAM) Project. *Hypertension* 2012; 60: 1117–1123.

68. Asia Pacific Cohort Studies Collaboration. Blood pressure and cardiovascular disease in the Asia pacific region. *J Hypertens* 2003; 21: 707–716.
69. Brown DW, Giles WH and Greenlund KJ. Blood pressure parameters and risk of fatal stroke, NHANES II mortality study. *Am J Hypertens* 2007; 20: 338–341.
70. Williams B, Mancia G, Spiering W, et al.; ESC Scientific Document Group. 2018 ESC/ESH guidelines for the management of arterial hypertension: the task force for the management of arterial hypertension of the European society of cardiology (ESC) and the European society of hypertension (ESH). *Eur Heart J* 2018; 39: 3021–3104.
71. Whelton PK, Carey RM, Aronow WS, et al. 2017 ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APhA/ASH/ASPC/ NMA/PCNA guideline for the prevention, detection, evaluation, and management of high blood pressure in adults: a report of the American college of cardiology/ American heart association task force on clinical practice guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2018; 71: e127–e248.
72. Parati G, Stergiou G, O'Brien E, et al.; European Society of Hypertension Working Group on Blood Pressure Monitoring and Cardiovascular Variability. European society of hypertension practice guidelines for ambulatory blood pressure monitoring. *J Hypertens* 2014; 32: 1359–1366.
73. Brien E, Parati G, Stergiou G, et al. European society of hypertension position paper on ambulatory blood pressure monitoring. *J Hypertens* 2013; 31: 1731–1768.
74. Brunström M and Carlberg B. Association of blood pressure lowering with mortality and cardiovascular disease across blood pressure levels: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Intern Med* 2018; 178: 28–36.
75. Lonn EM, Bosch J, Lopez-Jaramillo P, et al.; HOPE-3 Investigators. Blood-pressure lowering in intermediaterisk persons without cardiovascular disease. *N Engl J Med* 2016; 374: 2009–2020.
76. Law MR, Morris JK and Wald NJ. Use of blood pressure lowering drugs in the prevention of cardiovascular disease: meta-analysis of 147 randomised trials in the context of expectations from prospective epidemiological studies. *Bmj* 2009; 338: b1665.
77. Ettehad D, Emdin CA, Kiran A, et al. Blood pressure lowering for prevention of cardiovascular disease and death: a systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2016; 387: 957–967.

78. Thomopoulos C, Parati G and Zanchetti A. Effects in individuals with high-normal and normal blood pressure: overview and meta-analyses of randomized trials. *J Hypertens* 2017; 35: 2150–2160.
79. SPRINT Research Group. A randomized trial of intensive versus standard blood-pressure control. *N Engl J Med* 2015; 373: 2103–2116.
80. Tervahauta M, Pekkanen J, Enlund H, et al. Change in blood pressure and 5-year risk of coronary heart disease among elderly men: the Finnish cohorts of the seven countries study. *J Hypertens* 1994; 12: 1183–1189.
81. Dorresteijn JA, van der Graaf Y, Spiering W, et al. Relation between blood pressure and vascular events and mortality in patients with manifest vascular disease: J-curve revisited. *Hypertension* 2012; 59: 14–21.
82. Kang YY and Wang JG. The J-Curve phenomenon in hypertension. *Pulse (Basel)* 2016; 4: 49–60.
83. Bundy JD, Li C, Stuchlik P, et al. Systolic blood pressure reduction and risk of cardiovascular disease and mortality: a systematic review and network meta-analysis. *JAMA Cardiol* 2017; 2: 775–781.
84. Wald DS, Law M, Morris JK, et al. Combination therapy versus monotherapy in reducing blood pressure: meta-analysis on 11,000 participants from 42 trials. *Am J Med* 2009; 122: 290–300.
85. Wiysonge CS, Bradley HA, Volmink J, et al. Betablockers for hypertension. *Cochrane Datab Syst Rev* 2017; 1(1).
86. King P, Peacock I and Donnelly R. The UK prospective diabetes study (UKPDS): clinical and therapeutic implications for type 2 diabetes. *Br J Clin Pharmacol* 1999; 48: 643–648.
87. ADVANCE Collaborative Group. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008; 358: 2560–2572.
88. Kirkman MS, Mahmud H and Korytkowski MT. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2018; 47: 81–96.
89. Herman ME, O’Keefe JH, Bell DS, et al. Insulin therapy increases cardiovascular risk in type 2 diabetes. *Prog Cardiovasc Dis* 2017; 60: 422–434.
90. Genuth S. Exogenous insulin administration and cardiovascular risk in non-insulin-dependent and insulin dependent diabetes mellitus. *Ann Intern Med* 1996; 124: 104–109.

91. Wiviott SD, Raz I, Bonaca MP, et al. Dapagliflozin and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2019; 380: 347–357.
92. Salsali A, Kim G, Woerle H, et al. Cardiovascular safety of empagliflozin in patients with type 2 diabetes: a meta-analysis of data from randomized placebo-controlled trials. *Diabetes Obes Metab* 2016; 18: 1034–1040.
93. Ali A, Bain S, Hicks D, et al.; as part of The Improving Diabetes Steering Committee. SGLT2 inhibitors: cardiovascular benefits beyond HbA1c – translating evidence into practice. *Diabetes Ther* 2019; 10: 1623–1628.
94. Arnott C, Li Q, Kang A, et al. Sodium-glucose cotransporter 2 inhibition for the prevention of cardiovascular events in patients with type 2 diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis. *JAHA* 2020; 9: e014908.
95. Sheahan KH, Wahlberg EA and Gilbert MP. An overview of GLP-1 agonists and recent cardiovascular outcomes trials. *Postgrad Med J* 2020; 96: 156–161.
96. 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: the task force for diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases of the European society of cardiology (ESC) and the European association for the study of diabetes (EASD. *Eur Heart J* 2020; 41: 255–323.
97. Kristensen SL, Rørth R, Jhund PS, et al. Cardiovascular, mortality, and kidney outcomes with GLP-1 receptor agonists in patients with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of cardiovascular outcome trials. *Lancet Diab Endocrinol* 2019; 7: 776–785.
98. Ades PA. Cardiac rehabilitation and secondary prevention of coronary heart disease. *N Engl J Med*. 2001;345(12):892e902.
99. Thomas RJ. Cardiac rehabilitation/secondary prevention programs: a raft for the rapids: why have we missed the boat? *Circulation*. 2007;116(15):1644e1646.
100. Mohamad TN, Ali M, Faddah R. Primary and secondary prevention of coronary artery disease. In: *Medscape*. 2021.

CAPÍTULO 6

UMA ANÁLISE CLÍNICA E TERAPÊUTICA DA TAQUICARDIA SUPRAVENTRICULAR PAROXÍSTICA E DA SÍNDROME DE WOLFF-PARKINSON-WHITE

Alessandra de Oliveira Vilaça Gurian;
Aline Eneida Lima Teles;
Amauri Bozi;
Christiane Kobayashi Mantovi;
Fábio Gonzaga Moreira;
Francisca Maria Araújo da Silva;
Lucas Brandão Gonçalves;
Thammy Lethicia de Sousa Silveira;
Themis Borche da Silva
Priscilla Vicente Lista.

RESUMO

A taquicardia supraventricular paroxística (TSVP) é uma arritmia cardíaca caracterizada por episódios súbitos de batimentos cardíacos rápidos e irregulares, originados acima dos ventrículos do coração. A síndrome de Wolff-Parkinson-White (WPW), por sua vez, é uma condição cardíaca congênita em que há uma via elétrica adicional anômala entre as câmaras superiores e inferiores do coração, conhecida como via acessória. Em pacientes com WPW, essas vias anômalas podem causar a ocorrência de TSVP, uma vez que permitem a condução elétrica rápida e não usual, resultando em ritmos cardíacos anormais. Os sintomas da TSVP e WPW podem variar de leve a grave e incluem palpitações, tonturas, falta de ar, síncope e, em casos extremos, morte súbita. O diagnóstico geralmente envolve o registro de um eletrocardiograma (ECG) durante um episódio de arritmia para identificar a presença de padrões característicos, como complexos QRS alargados e ondas delta em pacientes com WPW. O tratamento da TSVP em pacientes com WPW pode ser desafiador e depende da gravidade dos sintomas e do risco de complicações. Opções terapêuticas incluem manobras vagais, medicamentos antiarrítmicos, cardioversão elétrica e ablação por cateter, esta última sendo considerada a terapia definitiva para eliminar a via acessória anômala. A gestão adequada da TSVP e da WPW requer uma abordagem multidisciplinar, envolvendo cardiologistas, eletrofisiologistas e outros profissionais de saúde. Além disso, a conscientização sobre os sinais e sintomas dessas condições, juntamente

com a educação sobre medidas preventivas, é essencial para melhorar os resultados clínicos e reduzir o risco de complicações cardiovasculares graves.

Palavras-chave: Taquicardia supraventricular. Síndrome de Wolff-Parkinson-White. Arritmias cardíacas. Eletrocardiografia. Ablação por cateter.

1. TAQUICARDIA SUPRAVENTRICULAR

Taquicardia supraventricular (TSV) é uma arritmia originada no nó atrioventricular ou acima dele, sendo definida por um complexo estreito (QRS < 120 milissegundos) com frequência > 100 batimentos por minuto (bpm)¹. A taquicardia por reentrada nodal atrioventricular, também conhecida como TSV paroxística, é definida como TSV intermitente sem gatilhos e normalmente se apresenta com uma frequência ventricular de 160 bpm^{1,2}. Pacientes com condução anterógrada podem correr risco de desenvolver fibrilação atrial pré-excitada. É caracterizada por um QRS largo e irregular, de duração e morfologia variáveis, devido à condução pelo nó atrioventricular e pela via em diferentes velocidades².

A taquicardia atrial (TA) tem origem no átrio e não está relacionada ao comportamento do nó atrioventricular. No eletrocardiograma (ECG) de superfície, as ondas P aparecem monomórficas com uma duração de ciclo de taquicardia estável, mas morfologicamente distintas da onda P sinusal. Existem dois mecanismos, focal e reentrante, sendo o flutter atrial típico a TA mais comum observada na prática clínica^{2,3}.

A incidência de taquicardia reentrante nodal atrioventricular é de 35 por 10.000 pessoas/ano ou 2,29 por 1.000 pessoas e é a taquiarritmia não sinusal mais comum em adultos jovens. As mulheres têm duas vezes mais probabilidade de desenvolver TSV paroxística em comparação com os homens, e as pessoas mais velhas têm cinco vezes mais probabilidade em comparação com uma pessoa mais jovem³. A TSV é a arritmia sintomática mais comum em bebês e crianças. Crianças com doença cardíaca congênita (DCC) apresentam risco aumentado de TSV. Em crianças menores de 12 anos, uma via atrioventricular acessória que causa taquicardia reentrante é a causa mais comum de TSV^{4,5}.

2. TAQUICARDIA SUPRAVENTRICULAR PAROXÍSTICA

A TSV é uma doença cardíaca que pode ocorrer em qualquer fase da vida, tanto em crianças quanto em adultos ou idosos. Até o momento, esse tipo de condição continua difícil de controlar ou tratar⁶. Como se sabe, pode se apresentar de 2 formas clínicas, uma pode ser assintomática e também pode manifestar sintomas como palpitações intensas⁷. Um dos métodos mais utilizados na clínica para estabelecer o diagnóstico e determinar seu processo fisiopatológico, são os estudos eletrofisiológicos⁶. Além de melhorar os sintomas de dor ou qualquer outro sintoma apresentado pelo paciente, é

pertinente e aconselhável estabelecer a causa, uma vez que inúmeras condições e medicamentos podem levar à TSVP⁶⁻⁸.

3. ASPECTOS EPIDEMIOLÓGICOS DA TSVP

Nos Estados Unidos foi identificado que a prevalência de TSV varia de 0,2%, apresentando incidência de aproximadamente 1 a 3 casos por mil pacientes. O risco de desenvolver TSVP encontrado foi 2 vezes maior em mulheres do que em homens em um estudo populacional, com maior prevalência relacionada à idade. A taquicardia por reentrada nodal atrioventricular é mais frequentemente observada em pacientes de meia-idade ou mais velhos. Já a TSVP com via acessória é mais comum em adolescentes e seu aparecimento diminui com a idade⁹.

4. PROCESSO FISIOPATOLÓGICO

A TSVP é frequentemente decorrente de diferentes circuitos reentrantes no coração, com causas menos comuns, incluindo automatismo aumentado ou anormal e atividade desencadeada. Os circuitos reentrantes incluem uma via dentro e ao redor do nó sinusal, no interior do miocárdio atrial, do nó AV ou uma via acessória envolvendo o nó atrioventricular¹⁰. Dependendo dos circuitos existentes serão apresentados os diferentes tipos de TSVP, conforme alguns exemplos apresentados na Tabela 1^{10,13}.

Tabela 1. Circuitos de reentrada associados a diferentes tipos de TSVP^{10,13}

Circuitos	Condição
Nó sinusal	Taquicardia reentrante do nó sinoatrial
Miocárdio atrial	Flutter atrial, fibrilação atrial e taquicardia atrial multifocal
Nó atrioventricular	Nó atrioventricular reentrantetaquicardia

5. APRESENTAÇÃO CLÍNICA, DIAGNÓSTICO E AVALIAÇÃO

Os pacientes podem apresentar início abrupto de sintomas associados à TSVP, variando de palpitações (86%) a desconforto torácico (47%), falta de ar (38%) e tontura (19%). Os sintomas são tipicamente mais pronunciados em frequências cardíacas mais elevadas ou no contexto de doença arterial coronariana (DAC). Porém, a presença de depressões do segmento ST durante a TSV ou elevações leves de troponina em pacientes jovens, com baixo risco clínico de DAC, geralmente não indica DAC. Pacientes com insuficiência cardíaca (IC) podem apresentar exacerbação aguda e edema pulmonar em associação com TSVP. A síncope raramente é causada diretamente pela TSV, sendo mais provavelmente uma resposta mediada vagamente¹⁴.

A TSVP sintomática pode terminar espontaneamente ou persistir até intervenção médica. Sua avaliação normalmente começa com um histórico abrangente que inclui início, momento e duração dos sintomas, assim como o histórico cardiovascular. Na ausência de doença cardíaca estrutural, os achados do exame físico podem ser normais, fora dos episódios arrítmicos.

Um ECG de 12 derivações deve ser obtido sempre que possível, tanto durante um episódio arritmico como após a cardioversão¹⁵.

Testes diagnósticos adicionais que detectam episódios de arritmia ambulatorial, em ordem crescente de duração de duração do monitoramento, incluem monitores Holter, monitores patch, monitores de eventos e gravadores de loop implantáveis. Apesar do interesse no uso de dispositivos portáteis para detecção de arritmia, as evidências para seu uso são atualmente limitadas. Um estudo de 52 pacientes investigou a precisão diagnóstica de dispositivos vestíveis para detectar TSV induzida no laboratório de eletrofisiologia e mostrou que a sensibilidade era baixa (1,5%-37,7%) para episódios curtos de TSV (<15 segundos), mas melhorou (36%-37,7%) para episódios mais longos (>60 segundos) em comparação com o padrão de referência de ECG contínuo de 12 derivações¹⁵.

São necessários dados adicionais para a precisão diagnóstica da TSVP para dispositivos de registro direto baseados em derivações. A inteligência artificial pode ser usada para identificar pacientes em risco de TSVP usando aprendizado de máquina e integrando grandes volumes de dados de ECG. Um modelo de aprendizagem profunda desenvolvido a partir de ECG de ritmo sinusal de 9.069 pacientes e validado externamente em 3.886 pacientes foi considerado preciso na identificação de pacientes que posteriormente desenvolveram TSVP, com sensibilidade de 86,8% e especificidade de 97,2%¹⁶.

Contagem completa de células sanguíneas, testes de função tireoidiana e um painel metabólico basal são normalmente obtidos para pacientes com TSVP. Porém, a associação entre anormalidades eletrolíticas e TSVP não está bem estabelecida. O ecocardiograma transtorácico é útil para avaliar doenças cardíacas estruturais que potencialmente acompanham a TSVP. Pacientes com histórico de angina e outros fatores de risco clínicos podem se beneficiar do rastreamento de DAC por meio de angiotomografia coronariana ou teste de estresse¹⁶.

6. TRATAMENTO

Tanto a terapia aguda quanto a de longo prazo são componentes importantes do manejo da TSVP. A terapia aguda, nesse caso, busca encerrar um episódio de arritmia e resolver os sintomas. Uma maior gravidade dos sintomas pode justificar a instituição precoce de terapia aguda. A terapia de longo prazo, por sua vez, é indicada para prevenir a recorrência e reduzir a carga de arritmia. Os avanços na ablação por cateter levaram a intervenções seguras, eficazes e muitas vezes curativas para TSVP¹⁷.

6.1 TERAPIA AGUDA

6.1.1 Manobras vagais

As manobras vagais compreendem técnicas não invasivas que estimulam os barorreceptores carotídeos, geram fluxo de saída

parassimpático reflexo e retardam a condução através do nó atrioventricular. Atualmente, constituem a terapia de primeira linha para pacientes com TSVP hemodinamicamente estável. O estudo REVERT, um ensaio clínico pragmático e randomizado envolvendo 428 pacientes com TSVP, avaliou a eficácia no pronto-socorro da manobra de Valsalva modificada versus a manobra de Valsalva padrão. Neste estudo, a manobra foi realizada da seguinte forma¹⁸:

- (1) manter 15 segundos de tensão a uma pressão de 40 mm Hg soprando em um manômetro aneroide enquanto posicionado em posição semirreclinada;
- (2) depois, deitado em decúbito dorsal com as pernas levantadas a 45° pela equipe médica por 15 segundos; e
- (3) retornando à posição semirreclinada.

Esta modificação da manobra de Valsalva padrão foi projetada para promover o retorno venoso durante a fase de recuperação da manobra e, posteriormente, estimular o reflexo barorreceptor. Em comparação com a manobra padrão, a manobra modificada foi associada a uma taxa aumentada de conversão bem-sucedida para ritmo sinusal (43% vs 17%)¹⁸.

Achados semelhantes foram observados no ensaio clínico randomizado (ECR) realizado por Çorbacioğlu et al¹⁹, em que pacientes sopraram em uma seringa de 10 mL do amanômetro. O procedimento é seguro e pode ser ensinado aos pacientes para tratamento em casa. A massagem do seio carotídeo é uma manobra vagal potencialmente útil que estimula diretamente o barorreceptor carotídeo pela aplicação de pressão suave sobre a bifurcação da artéria carótida comum por 5 segundos. O ECR de Lim et al²⁰ identificou que a eficácia da massagem do seio carotídeo na interrupção da TSVP é semelhante à manobra de Valsalva padrão (10,5% vs 19,4%). A massagem do seio carotídeo deve ser evitada em pacientes com sopro carotídeo ou estenose da artéria carótida conhecida.

6.1.2 Adenosina

A adenosina é um agonista do receptor de adenosina de ação rápida, que tem meia-vida curta – de aproximadamente 10 segundos – e pode ser usada para tratar TSVP. Seus efeitos incluem o bloqueio do nó atrioventricular por meio do agonismo do receptor A1, que pode interromper TSV baseadas em reentrada que dependem da condução do nó atrioventricular. É normalmente administrado como um bolus intravenoso de 6 mg durante 1 a 2 segundos, seguido de lavagem com solução salina²¹.

Uma meta-análise de 3 ensaios randomizados e 1 ensaio não randomizado – correspondendo a um total de 178 pacientes – Miyawaki et al²² observaram eficácia semelhante na interrupção da TSVP, seja com a adenosina combinada com solução salina normal e administrada por meio de uma única seringa (TSVP encerrada em 85%), seja administrada sequencialmente, onde a adenosina foi administrada primeiro, seguida por

uma lavagem com solução salina (TSVP encerrada em 77%), embora a análise tenha sido limitada por pequenos tamanho da amostra.

A administração de adenosina deve ser acompanhada por um ECG em execução para facilitar o diagnóstico do subtipo TSVP e com eletrodos de cardioversão elétrica colocados. Os efeitos adversos incluem rubor (62%), aperto no peito (12%) e dispneia (7%). A taxa de sucesso da terminação da TSVP com adenosina é de 89,7%, com base em uma meta-análise de 7 ensaios randomizados comparando adenosina (622 pacientes) com bloqueadores dos canais de cálcio (verapamil ou diltiazem)^{23,24}.

Geralmente, a adenosina deve ser evitada em receptores de transplante cardíaco, pois o coração desnervado é mais sensível a esse medicamento. Porém, um estudo prospectivo envolvendo 80 pacientes pediátricos e adultos jovens, receptores de transplante cardíaco, sugeriu que uma dose inicial baixa de adenosina (25 µg/kg ou 1,5 mg se o peso excedesse 60 kg) era segura e não levava à necessidade de estimulação de resgate²⁵.

A adenosina é contraindicada em pacientes com fibrilação atrial com pré-excitação – Wolff-Parkinson-White (WPW) –, pois o bloqueio atrioventricular pode induzir condução ventricular rápida pela via acessória e resultar em fibrilação ventricular. A administração de adenosina também pode induzir fibrilação atrial (FA), encurtando o período refratário dos cardiomiócitos atriais. Como há alguns relatos de casos de broncoconstrição com adenosina usada para tratar TSVP, as diretrizes recomendam cautela no uso em pacientes com asma²⁵.

6.1.3 Bloqueadores dos canais de cálcio

Os bloqueadores dos canais de cálcio não diidropiridínicos podem ser usados no tratamento agudo da TSVP. Verapamil intravenoso, 5 mg, ou diltiazem, 20 mg, podem ser administrados durante 2 minutos em bolus. Uma meta-análise incluindo 7 ECR – com um total de 622 pacientes – verificou que a taxa de cardioversão não diferiu significativamente entre os bloqueadores dos canais de cálcio intravenosos (verapamil e diltiazem) e a adenosina (93% vs. 90%). O paciente deve ser monitorado quanto à hipotensão após administração, embora o risco de hipotensão com bloqueadores dos canais de cálcio tenha sido de apenas 0,7% (622 pacientes)²⁴.

Os bloqueadores dos canais de cálcio devem ser evitados em pacientes com IC com fração de ejeção reduzida. O etripamil é um bloqueador dos canais de cálcio intranasal de ação curta que pode ser eficaz na interrupção da TSVP²⁶⁻²⁸. Em um ECR de fase 3 envolvendo 692 pacientes, Stambler et al²⁸ verificaram que o etripamil aumentou significativamente a probabilidade de cardioversão, correspondente a 30 minutos após sua administração em comparação com placebo (64% vs. 31%).

6.1.4 β-bloqueadores

Existem evidências limitadas do uso de β-bloqueadores na interrupção da TSVP. Em estudo prospectivo cruzado e randomizado,

envolvendo 44 pacientes, Gupta et al²⁹ registraram que o diltiazem intravenoso na dose de 0,25 mg/kg foi mais eficaz na interrupção da TSVP do que o esmolol intravenoso na dose de 0,5 mg/kg (100% vs 25%). Os β -bloqueadores, no entanto, são úteis como agentes de controle, sendo recomendados nas diretrizes para terapia aguda como uma alternativa aos bloqueadores dos canais de cálcio se a adenosina for ineficaz. Em um estudo com 42 pacientes, o diltiazem (120 mg) mais propranolol (80 mg) levaram a uma maior taxa de cardioversão em 2 horas em comparação com placebo (94% vs. 52%). Os β -bloqueadores devem ser evitados em pacientes com IC aguda descompensada³⁰.

6.1.5 Antiarrítmicos

Apesar das evidências limitadas, os antiarrítmicos podem ser úteis no tratamento agudo da TSVP. Agentes de classe Ic, incluindo propafenona e flecainida, podem restaurar o ritmo sinusal. Em um estudo prospectivo de grupo único, envolvendo 70 pacientes, a propafenona intravenosa (2 mg/kg) interrompeu a taquicardia por reentrada nodal em 76% dos pacientes e a taquicardia reentrante atrioventricular em 88% dos pacientes com esses tipos de TSVP induzida no laboratório de eletrofisiologia³¹. Em outro estudo, a administração oral a flecainida (3mg/kg) levou a uma cardioversão bem-sucedida em 61% dos pacientes³⁰. Embora haja estudos em andamento sobre a eficácia da flecainida inalada no tratamento da FA, atualmente não há evidências que favoreçam seu uso no tratamento da TSVP³².

A ibutilida e a amiodarona podem ser usadas no tratamento de taquicardia reentrante atrioventricular ou taquicardia atrial focal. Um estudo observacional envolvendo 38 pacientes com taquicardia atrial focal mostrou que a ibutilida foi eficaz na cardioversão de 39% dos episódios arrítmicos³³. A procainamida também pode ser usada em casos refratários de TSVP. Os agentes antiarrítmicos são preferidos aos agentes nodais atrioventriculares em pacientes com taquicardia supraventricular por reentrada antidrômica. Todos os agentes antiarrítmicos têm potenciais efeitos pró-arrítmicos e, portanto, é aconselhável o acompanhamento ambulatorial com monitorização por ECG³⁰.

6.1.6 Cardioversão por corrente contínua

A cardioversão sincronizada emergente é a terapia de escolha para pacientes com TSVP e instabilidade hemodinâmica. Um estudo prospectivo de 84 pacientes com TSV instável mostrou que a cardioversão teve 100% de sucesso no término da arritmia dentro de 1 a 3 tentativas quando realizada fora do hospital³⁴. Cardioversão sincronizada em um paciente hemodinamicamente estável e consciente necessita de sedação. Embora o ajuste de energia ideal não seja bem estudado, normalmente 50 a 100 J são usados para tentativas iniciais de cardioversão elétrica para TSVP³⁴.

6.2 PREVENÇÃO DA TSVP RECORRENTE

6.2.2 Ablação por cateter

Os dados existentes demonstram que a ablação por cateter é segura, custo-efetiva, e muitas vezes curativa para TSVP. Seu uso, portanto, é favorecido como terapia de primeira linha para pacientes sintomáticos com TSVP recorrente³⁵⁻³⁷. A ablação é realizada por via percutânea usando um cateter que fornece energia que faz a ablação em locais críticos dentro de circuitos reentrantes ou em focos automáticos ou próximos a eles. Geralmente, é realizado um estudo eletrofisiológico no momento da ablação, permitindo a confirmação do subtipo de arritmia e, portanto, do alvo de ablação apropriado. Os pacientes devem, nesse caso, ser encaminhados a um eletrofisiologista para consideração da ablação após o diagnóstico e tratamento agudo inicial da TSVP³⁸.

Existem várias linhas de evidência para a eficácia e segurança da ablação por cateter com radiofrequência ou energia de crioblação no tratamento da taquicardia reentrante atrioventricular sintomática. Uma meta-análise de 23 grupos de tratamento diferentes, tanto de ensaios randomizados quanto de estudos observacionais – com um total de 4.249 pacientes –, mostrou que a taxa de sucesso do procedimento único de ablação da taquicardia por reentrada nodal foi de 94,3%³⁹.

Em um estudo randomizado ensaio clínico com 61 pacientes – com idades entre 18 e 65 anos –, comparando ablação com terapia médica (bisoprolol, 5 mg/d e/ou diltiazem, 120-300 mg/d), os pacientes no grupo de ablação apresentaram menor risco de recorrência de arritmia (0 vs. 68%) durante um período de 5 anos⁴⁰. A ablação da taquicardia por reentrada nodal também é eficaz e segura em pacientes com mais de 75 anos⁴¹. Para pacientes com taquicardia reentrante atrioventricular sintomática, a ablação da via acessória constitui terapia preventiva de primeira linha. Em um estudo de coorte longitudinal de 2.169 pacientes, a taxa de sucesso agudo da ablação da via acessória foi de 98,5%⁴². O risco de complicações para a ablação da taquicardia reentrante atrioventricular inclui um risco de 0,3% de bloqueio atrioventricular necessitando de marcapasso³⁹.

Em uma meta-análise de 54 estudos que incluiu estudos observacionais e ensaios randomizados – com um total de 4.244 pacientes –, avaliando resultados em longo prazo para ablação da via acessória septal (um local mais desafiador devido à proximidade do sistema de condução), a ablação por radiofrequência foi associada a 11,6% de risco de recorrência de arritmia em 37,5 meses de acompanhamento, enquanto a crioblação foi associada a um risco de 24,1% ao longo de 13,5 meses⁴³.

Pacientes com pré-excitação assintomática possivelmente se beneficiarão da ablação profilática da via acessória. Um estudo de 72 pacientes com síndrome WPW que foram identificados no ECG com risco

elevado de arritmia relatou um desfecho primário significativamente menor de eventos arrítmicos ao longo de um período de acompanhamento de 5 anos entre os pacientes que foram randomizados para ablação por cateter de radiofrequência de vias acessórias versus controles (7% vs. 77%). A redução do risco com a ablação foi de 92%⁴⁴.

A ablação por cateter é recomendada para a prevenção de taquicardia atrial focal sintomática recorrente. Um estudo que examinou 105 pacientes submetidos à ablação por radiofrequência para taquicardia atrial focal demonstrou uma taxa de sucesso pós-procedimento imediato de 77%. Durante um acompanhamento médio de 33 meses, 90% dos pacientes que tiveram sucesso precoce do procedimento não apresentaram recorrência de taquicardia⁴⁵. Em outro estudo com 28 pacientes com taquicardia atrial focal originado nas veias pulmonares, a ausência de taquicardia após a ablação focal foi de 96% durante um acompanhamento médio de 25 meses⁴⁶.

Em uma análise retrospectiva examinando pacientes com cardiomiopatia mediada por taquicardia (ventrículo esquerdo fração de ejeção <50%) secundária à taquicardia atrial focal, 97% dos pacientes com ablação bem-sucedida apresentaram normalização da fração de ejeção, demonstrando que a ablação pode reverter a disfunção miocárdica secundária à TSVP⁴⁷.

6.3 TERAPIA FARMACOLÓGICA

Existem evidências limitadas da eficácia da farmacoterapia na prevenção da TSVP recorrente. As diretrizes atuais recomendam betabloqueadores ou bloqueadores dos canais de cálcio não diidropiridínicos como agentes de primeira linha. Os antiarrítmicos de classe Ic, incluindo flecainida e propafenona, são considerados agentes de segunda linha. Conforme necessário, o tratamento pill-in-the-pocket usando flecainida, diltiazem, verapamil ou betabloqueadores podem ser preferidos à terapia de manutenção em pacientes com recorrência infrequente de arritmia ou efeitos adversos da terapia de manutenção⁴⁸.

O dofetilide é um agente antiarrítmico que também pode ser considerado para terapia de longo prazo. Um ECR incluindo 122 adultos mostrou que o risco de recorrência de TSVP durante o uso do medicamento foi semelhante ao da propafenona (50% vs. 46%) e significativamente menor do que o do placebo (94%) durante um período de 6 meses. O início do dofetilide requer hospitalização de 72 horas para monitoramento. A amiodarona pode ser considerada para casos refratários de TSVP, mas pode causar toxicidade pulmonar, hepática e/ou tireoidiana. A ivabradina, por sua vez, pode servir como adjuvante da terapia com betabloqueadores na prevenção da recorrência de taquicardia⁴⁸.

7. PROGNÓSTICO

O prognóstico geral dos pacientes com TSVP na ausência de doença cardíaca estrutural é bom, especialmente quando tratados com ablação por

cateter. Porém, somente com a farmacoterapia, 50% dos pacientes continuam a apresentar sintomas pelo menos mensais⁴⁹. Um estudo retrospectivo investigou o risco de eventos adversos relacionados à TSV em 1.770 pacientes com taquicardia por reentrada nodal ou taquicardia reentrante atrioventricular acompanhados por 2,8 anos e demonstrou que o risco de IC/cardiomiopatia foi de 1,2%⁵⁰.

Os preditores independentes de eventos adversos foram idade avançada e doença cardíaca preexistente. A ablação por cateter para pacientes com cardiomiopatia mediada por taquicardia restaurou efetivamente a função sistólica do ventrículo esquerdo em 97% dos 30 pacientes em um estudo retrospectivo⁴⁷. Em outro estudo de coorte retrospectivo de 4.806.830 pacientes usando um banco de dados de reclamações, a TSV foi independentemente associada ao aumento do risco de acidente vascular cerebral, com um risco absoluto de 0,94%, embora o mecanismo desse efeito exija maior elucidação⁵¹. A TSV pode causar choques desnecessários em pacientes com cardioversores-desfibriladores implantáveis, devido à classificação incorreta da arritmia como taquiarritmia ventricular. Esse risco pode ser reduzido pela detecção de arritmia de dupla câmara⁵².

8. POPULAÇÕES ESPECIAIS

8.1 POPULAÇÕES PEDIÁTRICAS

Na população pediátrica, a TSV se apresenta mais comumente em recém-nascidos e bebês jovens. A taquicardia reentrante atrioventricular é responsável pela maioria dos casos de TSV nessa faixa etária devido à presença de vias acessórias associadas à imaturidade do sistema de condução cardíaca. A taquicardia juncional recíproca permanente é uma forma rara de taquicardia recíproca ortodrômica nesses pacientes, caracterizada por condução lenta pela via acessória e pode ser difícil de controlar. A TSV diagnosticada na infância se resolve espontaneamente em 90% dos casos, mas uma minoria dos pacientes desenvolve recorrência mais tarde na infância⁵³.

Em contraste com a taquicardia reentrante atrioventricular, a taquicardia por reentrada nodal é tipicamente diagnosticada em crianças mais velhas. Nesse caso, os sintomas e sinais de TSV variam de irritabilidade a retardo de crescimento, sintomas gastrointestinais e palpitações. O tratamento agudo inclui manobras vagais, adenosina, agentes de classe Ic (flecainida, propafenona) e cardioversão para pacientes hemodinamicamente instáveis. As terapias farmacológicas supressivas incluem propranolol, digoxina, agentes de classe Ic, amiodarona e sotalol⁵⁴⁻⁵⁸. A terapia de ablação pode ser um componente importante no manejo de longo prazo da TSV em crianças^{59,60}.

Um estudo de coorte prospectivo incluindo 481 pacientes pediátricos mostrou que a taxa global de sucesso agudo da ablação por radiofrequência

para TSVP foi de 97,8%⁶¹. A farmacoterapia pode ser preferida à ablação em crianças menores de 5 anos devido às limitações técnicas e ao pequeno tamanho anatômico. A crioablação é mais comumente usada em pacientes pediátricos do que em adultos, pois, além do coração menor, o risco de bloqueio cardíaco a longo prazo em comparação com a ablação por radiofrequência é reduzido⁶²⁻⁶⁴.

Uma análise retrospectiva de 49 pacientes adolescentes com taquicardia por reentrada nodal em um único centro mostrou que a crioablação teve uma taxa de sucesso pós-procedimento imediato de 100%. Embora a recorrência tenha ocorrido em 22% dos pacientes durante um acompanhamento de 30 meses, a repetição da ablação por cateter resultou em uma taxa de sucesso de 100% em longo prazo em um acompanhamento médio de 30 meses após o segundo procedimento⁶⁵.

8.2 GRAVIDEZ

O risco de TSV aumenta durante a gravidez, sendo estimado em 22 por 100.000 gestações⁶⁶⁻⁶⁸. A TSVP está associada ao risco de morbidade materna grave composta, que inclui IC e choque entre outras comorbidades e risco aumentado de cesárea⁶⁹. Porém, os dados sobre a eficácia e segurança de medicamentos antiarrítmicos para TSV durante a gravidez são escassos⁷⁰. Geralmente, os agentes antiarrítmicos são evitados no primeiro trimestre dada a preocupação com efeitos teratogênicos. A terapia preventiva de primeira linha a longo prazo inclui betabloqueadores, como propranolol e metoprolol. O atenolol, no entanto, é geralmente evitado devido à maior associação com restrição de crescimento fetal⁷¹.

As terapias de segunda linha incluem digoxina e verapamil. Flecainida e propafenona podem ser úteis em pacientes com síndrome de WPW. A flecainida também pode ser útil em pacientes com taquicardia incessante, que apresenta resposta limitada aos betabloqueadores e aos bloqueadores dos canais de cálcio. O sotalol também pode ser útil no manejo da TSV nesta população. A amiodarona pode ser usada em casos refratários de TSVP, mas normalmente é evitada devido ao risco de hipotireoidismo fetal⁷²⁻⁷⁵.

A dronedarona é contraindicada na gravidez, enquanto a ablação por cateter em gestantes é normalmente evitada devido à exposição fetal à radiação ionizante, mas pode ser usada para tratar TSV refratária a medicamentos quando realizada em centros experientes, particularmente onde a ablação sem orientação fluoroscópica é possível. A ablação por cateter pré-concepção em pacientes elegíveis com TSVP conhecida deve ser recomendada⁷²⁻⁷⁵.

9. TSVP ASSOCIADA AO EXERCÍCIO FÍSICO

A TSVP pode ser provocada por atividade física intensa. Indivíduos com a doença associada ao exercício devem ser submetidos a avaliação para doença cardíaca estrutural⁷⁶. A ablação por cateter é recomendada para

pacientes com WPW, que pode ser causa de parada cardíaca em atletas jovens. Por outro lado, aqueles com pré-excitação assintomática podem ser estratificados por risco por um ECG de estresse, no qual o desaparecimento abrupto da pré-excitação ventricular durante o exercício sugere baixo risco de arritmia maligna⁷⁷.

Para atletas profissionais/competitivos com pré-excitação assintomática, a avaliação eletrofisiológica invasiva permite estratificação de risco adicional. A ablação por cateter também pode ser considerada para outras formas de TSVP. As diretrizes da European Society of Cardiology destacam que pacientes com histórico de TSVP sem pré-excitação ventricular podem participar de atividades esportivas. A farmacoterapia como betabloqueadores e bloqueadores dos canais de sódio é muitas vezes evitada, pois pode afetar o desempenho do atleta. Além disso, os betabloqueadores são proibidos pela World Anti-Doping Agency em determinados esportes. A ablação pode ser obrigatória como terapia definitiva em ocupações como pilotos de linha aérea, motoristas comerciais e militares^{76,77}.

10. A SÍNDROME DE WOLFF-PARKINSON-WHITE (WPW)

Pacientes com síndrome de Wolff-Parkinson-White (WPW) podem ser classificados em 2 categorias gerais: assintomáticos e sintomáticos. O risco de parada cardíaca é observado principalmente na segunda categoria. Embora essa síndrome seja com mais frequência identificada por PR curto e QRS longo no ECG, também existem evidências de ECG normal que pode ter origem em uma via lateral oculta ou temporária. Nesses pacientes, também são verificados 2 tipos de taquicardia reentrante, conhecidas como ortodrômica e antidrômica. A principal diferença entre as 2 está em orientar o trajeto lateral do átrio ao ventrículo ou vice-versa. Em ambos os casos, orientar no sentido oposto é responsabilidade do atrioventricular⁷⁸.

Pesquisadores encontraram uma forte associação entre a incidência de FA e fibrilação ventricular (FV) em pessoas com síndrome de WPW. Não é possível afirmar com certeza quais são as principais causas de FA em pessoas com WPW, mas diferentes teorias indicam que fatores genéticos ou ambientais são eficazes na ocorrência simultânea das duas condições⁷⁹. Estudos e observações clínicas permitem constatar que a possibilidade de FA em pessoas com WPW evidente é maior do que naquelas com WPW latente⁸⁰. Geralmente, pacientes com FA induzida também apresentam síndrome de WPW. O tratamento da WPW é capaz de reduzir significativamente ou eliminar o problema. Por outro lado, pacientes com FA espontânea não podem ser tratadas com WPW, pois a síndrome não é sua fonte de origem, sendo necessário, nesse caso, buscar outro tipo de tratamento específico⁸¹.

Estudos clínicos indicam que mesmo após a ablação bem-sucedida, a possibilidade de recidiva da FA ainda existe, o que por sua vez depende de fatores como idade e sexo ou mesmo problemas subjacentes, como aspectos

genéticos⁸⁰. Esses casos também dependem do tipo e origem da FA⁸³. Dados de uma pesquisa comprovaram que a descarga simpática pode levar a arritmias malignas e, como as arritmias mais comuns em pacientes com WPW são TSV, FA, FV. Um dos pontos mais importantes durante a anestesia desses pacientes é prevenir os fatores que podem gerar arritmias malignas⁸⁴.

No estudo de Fengler et al⁸⁶, o diagnóstico de um paciente, do sexo masculino, com de 39 anos idade, com WPW e FV intermitentes, permitiu observar uma repolarização prematura inferior na ausência de ondas delta, o que aumenta a probabilidade de um substrato arritmogênico associado à repolarização prematura em pacientes com síndrome de WPW evidente. Para o tratamento medicamentoso da síndrome, 3 medicamentos são comumente utilizados: proxinamida, amiodarona e ibutilida. A proxinamida e a ibutilida são usadas principalmente para FA, mas em baixas doses a amiodarona também tem sido indicada para tratar arritmias atriais recorrentes⁸⁶.

A adenosina é um medicamento que deve ser administrado com cautela, mas, que que, sob certas condições, como TSVP, pode auxiliar no tratamento e até se tornar o tratamento de primeira linha em taquicardias regulares em pacientes com sintomas estáveis⁸⁷. Caso a WPW esteja associada à FA, o uso da maioria dos medicamentos antiarrítmicos, como a digoxina, é proibido, devido à condução prejudicada pelo nó atrioventricular e, portanto, ao aumento da condução pelas subvias⁸⁸. Um estudo registrou uma taxa de sucesso na remoção da via subcutânea superior a 90%, sendo a diferença do índice de mortalidade entre pacientes com WPW e pacientes saudáveis praticamente irrelevante⁸³.

Uma das formas mais eficazes de aumentar o sucesso da ablação é localizar as vias de condução elétrica locais no coração por EPS ou avaliações eletrofisiológicas do coração⁸⁹. Embora esse método seja muito comum, também existem riscos para as pessoas tratadas com essa cirurgia. Em um estudo, por exemplo, foi possível observar que um paciente submetido ao procedimento. devido à síndrome de WPW, teve um problema relacionado à válvula mitral decorrente da passagem do cateter, fato que exigiu uma cirurgia de coração aberto para corrigi-la⁹⁰. Mesmo assim, a taxa de sucesso gerada por essa cirurgia supera à do tratamento medicamentoso e os pacientes têm maior probabilidade de recuperação⁹¹.

Nos raros casos em que foi relatada morte ocasionada pela síndrome, um paciente sofreu um acidente vascular cerebral agudo com uma doença mental aguda antes do início dos sintomas agudos de WPW⁹². O estudo de Qiu et al⁹³ identificou que em um terço das pessoas com síndrome de WPW, a FA pode ser perigosa, mas que a causa mais importante de morte é a FV. Dados de um relatório também descobriu que pessoas com WPW que se exercitavam profissionalmente ou tinham uma série de ocupações estressantes, como pilotar, tinham maior probabilidade de morte⁸⁷.

Na maioria dos casos, a síndrome de WPW não é herdada, mas pode ser autossômica dominante com outras doenças congênitas⁹⁴. Duas mutações presentes nessa síndrome são a mutação G13513A, que provoca

um defeito no processo de produção de energia, e a mutação A3243G, sendo a WPW presente em pacientes com síndrome de melas^{95,96}. Essa mutação pode, na realidade, ser observada em pacientes que apresentam WPW ao mesmo tempo que a síndrome de Lee, caso em que o método PSQ é usado para diagnóstico⁹⁷.

Houve mudanças na forma como os pacientes são diagnosticados, no risco de ter mais ou menos probabilidade de ter a doença e na sua priorização durante os ensaios clínicos. No passado, por exemplo, considerava-se que a ausência de sintomas e o WPW intermitente estavam relacionados a menor risco da síndrome. Porém, a partir do resultado de vários estudos, foi possível estimar que os pacientes sintomáticos apresentam maior risco, mas os pacientes assintomáticos também podem apresentar uma arritmia maligna como primeira manifestação clínica⁹⁸.

10.1 TAXA DE MORTALIDADE E MORTE SÚBITA NA SÍNDROME DE WPW

De acordo com dados do ECG, pacientes com distâncias PR de 250ms correm risco de morte súbita devido à síndrome de WPW, independentemente de serem atletas ou terem pouca mobilidade⁹⁹. Em um estudo, foi possível observar que a maioria dos pacientes com WPW, homens e brancos, apresentava frequência cardíaca de quase 90% e manifestavam sintomas, enquanto uma porcentagem muito pequena, de cerca de 7%, teve síncope. Esses dados permitiram concluir que uma grande porcentagem de mortes súbitas teve início de palpitações cardíacas com sintomas, mas foi notificada uma porcentagem muito pequena de mortes assintomáticas¹⁰⁰. A FA é muito comum na síndrome de WPW, que é a causa mais comum de morte súbita ou arritmias. Em um estudo com crianças, não houve associação significativa entre exercício e morte súbita desencadeada pela síndrome, uma vez que muitas mortes súbitas ocorreram durante a estabilidade física. A WPW é considerada mais perigosa em crianças assintomáticas do que em atletas adultos, causando uma porcentagem muito pequena de mortes, cerca de 1%, em atletas. Pode-se considerar que o risco da síndrome em atletas competitivos – especialmente na presença de doenças de base, como a cardiomiopatia hipertrófica – decorrente do alto estresse, é maior do que em outros grupos, sendo, nesse caso, além de estudos não invasivos, necessários estudos eletrofisiológicos invasivos para classificar o risco¹⁰¹.

A mortalidade é quase a mesma entre pacientes com a síndrome e indivíduos saudáveis, com exceção de relatos de menos mortes de pacientes mais velhos tratados com ablação por cateter⁸³. Em um estudo de coorte, os pesquisadores descobriram que a maioria dos pacientes era assintomática durante a taquicardia atrioventricular recíproca precoce, mas que pode apresentar arritmia recorrente a cada 5 anos. No entanto, mas pacientes tiveram síncope ou parada cardíaca¹⁰². Em crianças, a FA é menos comumente relatada no ECG, mas não é significativamente diferente da dos adultos. Como foi relatada morte súbita por fibrilação atrial, a morte e a FA

estão diretamente relacionadas, o que é mais comum em idades mais jovens¹⁰³.

Dados obtidos no estudo de Klein et al¹⁰⁴ permitem constatar que a morte súbita de atletas é complementar à alta mobilidade e à doença inexplicável, sendo a síndrome de WPW – capaz de ser inexplicável – uma das causas de morte dessa população. Conforme mencionado, a FA é principal causa de morte de atletas, porém um ponto relevante é que a fibrilação aumenta a velocidade de condução nos ventrículos, ou seja, a FA causa FV, que é a causa mais importante de morte súbita. Além disso, um relatório de ECG de uma jovem que teve síncope ao subir escadas revelou que pessoas assintomáticas que fumavam e bebiam álcool tinham maior probabilidade de desenvolver síncope decorrente de WPW¹⁰⁶.

A taquicardia atrioventricular recíproca também é pronunciada na morte súbita. Na realidade, trata-se de uma taquicardia ortodrômica que começa mais rapidamente em pacientes com WPW e faz com que a fibrilação atrial cause síncope ou taquicardia nesses indivíduos¹⁰⁷. Na mortalidade relatada pela síndrome de WPW, é possível concluir que a preocupação mais importante é a morte súbita, mas que, devido a um rastreamento menos especializado, não é possível obter estatísticas precisas em crianças¹⁰⁸.

Em um estudo de coorte comparando a incidência de síncope e outros fatores associados à síndrome de WPW em pessoas com menos de 59 anos e com mais de 60 anos, foi possível observar que¹⁰⁹:

- Em idades mais avançadas – pessoas com mais de 59 anos – é relatada uma menor incidência de síncope (12,5%);
- A síndrome é menos comum em pessoas idosas;
- A doença é assintomática em pessoas mais jovens, com menos de 59 anos, correspondendo a cerca de 35,5%;
- A fibrilação atrial é mais comum em idosos (37,5%);
- Os idosos correm maior risco (22%).

Um relato de caso relatou o ataque cardíaco de um paciente, sendo que nenhuma condição médica subjacente, incluindo diabetes, foi relatada durante o exame. O paciente, no entanto, apresentava síndrome de WPP, o que permitiu concluir que a síndrome e o acidente vascular cerebral podem coexistir com o infarto do miocárdio, sendo, portanto, necessário um atendimento imediato de pessoas com a síndrome e queixas de dor no peito¹¹⁰. Outro relato de caso observou que o padrão WPW no ECG não pode se tornar uma síndrome durante o infarto do miocárdio, mas que esse padrão por si só pode ser fatal¹¹¹.

Em um estudo com 150 pacientes diagnosticados com síndrome de WPP, 20 deles tiveram síncope¹¹². Em outro relato de caso, envolvendo um homem de 45 anos que sofre de esquizofrenia, o paciente não tinha sofria de dor no peito, mas queixava de tontura antes da síncope, permitindo concluir que a FA é mais importante do que anormalidades estruturais que podem surgir repentinamente e a pessoa anterior pode ser assintomática⁸⁸.

REFERÊNCIAS

1. Luca AC, Curpan AS, Miron I, Horhota EO, Iordache AC. Paroxysmal supraventricular tachycardia in wolff-parkinson-white syndrome in a newborn-case report and mini-review. *Medicina (Kaunas)*. 2020;56(11): 588.
2. Shaker H, Jahanian F, Fathi M, Zare M. Oral verapamil in paroxysmal supraventricular tachycardia recurrence control: a randomized clinical trial. *Ther Adv Cardiovasc Dis*. 2015;9(1): 4-9.
3. Katritsis DG, Josephson ME. Differential diagnosis of regular, narrow-QRS tachycardias. *Heart Rhythm*. 2015;12(7): 1667-1676.
4. Karmegeraj B, Namdeo S, Sudhakar A, Krishnan V, Kunjukutty R, et al. Clinical presentation, management, and postnatal outcomes of fetal tachyarrhythmias: A 10-year single-center experience. *Ann Pediatr Cardiol* 2018;11(1): 34-39.
5. Brubaker S, Long B, Koyfman A. Alternative treatment options for atrioventricular-nodal-reentry tachycardia: An emergency medicine review. *J Emerg Med* 2018;54(2): 198-206.
6. Upadhyay S, Marie VA, Triedman JK, Walsh EP. Catheter ablation for atrioventricular nodal reentrant tachycardia in patients with congenital heart disease. *Heart Rhythm* 2016;13(6):1228-1237.
7. Alsaied T, Baskar S, Fares M, Alahdab F, Czosek RJ, et al. First-line antiarrhythmic transplacental treatment for fetal tachyarrhythmia: a systematic review and meta-analysis. *J Am Heart Assoc* 2017;6(12): e007164.
8. Balli S, Kucuk M, Orhan BM, Kemal YI, Celebi A. Transcatheter cryoablation procedures without fluoroscopy in pediatric patients with atrioventricular nodal reentrant tachycardia: A single-center experience. *Acta Cardiol Sin* 2018;34(4): 337-343.
9. Chung R, Wazni O, Dresing T, Chung M, Saliba W, et al. Clinical presentation of ventricular-Hisian and ventricular-nodal accessory pathways. *Heart Rhythm* 2019;16(3): 369-377.
10. L'Italien K, Conlon S, Kertesz N, Bezold L, Kamp A. Usefulness of echocardiography in children with new-onset supraventricular tachycardia. *J Am Soc Echocardiogr* 2018;31(10): 1146-1150.
11. Ho RT. A narrow complex tachycardia with atrioventricular dissociation: What is the mechanism? *Heart Rhythm* 2017;14(10): 1570-1573.
12. Khurshid S, Choi SH, Weng LC, Wang EY, Trinquart L, et al. Frequency of cardiac rhythm abnormalities in a half million adults. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2018;11(7): e006273.
13. Katritsis DG, Josephson ME. Differential diagnosis of regular, narrow-QRS tachycardias. *Heart Rhythm* 2015;12(7): 1667-1676.
14. Yetkin E, Ozturk S, Cuglan B, Turhan H. Clinical presentation of paroxysmal supraventricular tachycardia: evaluation of usual and unusual symptoms. *Cardiovasc Endocrinol Metab*. 2020;9 (4):153-158.

15. Sequeira N, D'Souza D, Angaran P, Aves T, Dorian P. Common wearable devices demonstrate variable accuracy in measuring heart rate during supraventricular tachycardia. *Heart Rhythm*. 2020; 17(5):854-859.
16. Jo YY, Kwon JM, Jeon KH, et al. Artificial intelligence to diagnose paroxysmal supraventricular tachycardia using electrocardiography during normal sinus rhythm. *Eur Heart J Digit Health*. 2021;2(2):290-298.
17. Rehorn M, Sacks NC, Emden MR, et al. Prevalence and incidence of patients with paroxysmal supraventricular tachycardia in the United States. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2021;32 (8):2199-2206.
18. Appelboom A, Reuben A, Mann C, et al; REVERT Trial Collaborators. Postural modification to the standard Valsalva manoeuvre for emergency treatment of supraventricular tachycardias (REVERT): a randomised controlled trial. *Lancet*. 2015;386(10005):1747-1753.
19. Çorbacioğlu ŞK, Akıncı E, Çevik Y, et al. Comparing the success rates of standard and modified Valsalva maneuvers to terminate PSVT: a randomized controlled trial. *Am J Emerg Med*. 2017;35(11):1662-1665.
20. Lim SH, Anantharaman V, Teo WS, Goh PP, Tan AT. Comparison of treatment of supraventricular tachycardia by Valsalva maneuver and carotid sinus massage. *Ann Emerg Med*. 1998; 31(1):30-35.
21. Layland J, Carrick D, Lee M, Oldroyd K, Berry C. Adenosine: physiology, pharmacology, and clinical applications. *JACC Cardiovasc Interv*. 2014;7(6):581- 591.
22. Miyawaki IA, Gomes C, Caporal S, Moreira V, et al. The single-syringe versus the double-syringe techniques of adenosine administration for supraventricular tachycardia: a systematic review and meta-analysis. *Am J Cardiovasc Drugs*. 2023;23 (4):341-353.
23. Lerman BB, Markowitz SM, Cheung JW, Liu CF, Thomas G, Ip JE. Supraventricular tachycardia: mechanistic insights deduced from adenosine. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2018;11(12):e006953.
24. Alabed S, Sabouni A, Providencia R, Atallah E, Qintar M, Chico TJ. Adenosine versus intravenous calcium channel antagonists for supraventricular tachycardia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017;10 (10):CD005154.
25. Flyer JN, Zuckerman WA, Richmond ME, et al. Prospective study of adenosine on atrioventricular nodal conduction in pediatric and young adult patients after heart transplantation. *Circulation*. 2017;135(25):2485-2493.
26. Stambler BS, Camm AJ, Alings M, et al; RAPID Investigators. Self-administered intranasal etripamil using a symptom-prompted, repeat-dose regimen for atrioventricular-nodal-dependent supraventricular tachycardia (RAPID): a multicentre, randomised trial. *Lancet*. 2023;402(10396):118-128.
27. Stambler BS, Dorian P, Sager PT, et al. Etripamil nasal spray for rapid conversion of supraventricular tachycardia to sinus rhythm. *J Am Coll Cardiol*. 2018;72(5):489-497.
28. Stambler BS, Plat F, Sager PT, et al. First randomized, multicenter, placebo-controlled study of self-administered intranasal etripamil for acute

- conversion of spontaneous paroxysmal supraventricular tachycardia (NODE-301). *Circ Arrhythm Electrophysiol.* 2022;15(12):e010915.
29. Gupta A, Naik A, Vora A, Lokhandwala Y. Comparison of efficacy of intravenous diltiazem and esmolol in terminating supraventricular tachycardia. *J Assoc Physicians India.* 1999;47(10): 969-972.
30. Alboni P, Tomasi C, Menozzi C, et al. Efficacy and safety of out-of-hospital self-administered single-dose oral drug treatment in the management of infrequent, well-tolerated paroxysmal supraventricular tachycardia. *J Am Coll Cardiol.* 2001;37(2):548-553.
31. Pintarić H, Manola S, Nossan JS, Pavlović N, Deliće-Brkljacić D, Radeljić V. Electrophysiological effects, efficacy and safety of intravenous propafenone in termination of atrioventricular nodal reentrant tachycardia and atrioventricular reentrant tachycardia: a prospective non-randomized interventional study. *Acta Clin Croat.* 2010;49(1):25-31.
32. Crijns HJGM, Elvan A, Al-Windy N, et al; INSTANT Investigators. Open-label, multicenter study of flecainide acetate oral inhalation solution for acute conversion of recent-onset, symptomatic atrial fibrillation to sinus rhythm. *Circ Arrhythm Electrophysiol.* 2022;15(3):e010204.
33. Eidher U, Freihoff F, Kaltenbrunner W, Steinbach K. Efficacy and safety of ibutilide for the conversion of monomorphic atrial tachycardia. *Pacing Clin Electrophysiol.* 2006;29(4):358-362.
34. Roth A, Elkayam I, Shapira I, et al. Effectiveness of prehospital synchronous direct-current cardioversion for supraventricular tachyarrhythmias causing unstable hemodynamic states. *Am J Cardiol.* 2003;91(4):489-491.
35. Calkins H, Yong P, Miller JM, et al; Atakr Multicenter Investigators Group. Catheter ablation of accessory pathways, atrioventricular nodal reentrant tachycardia, and the atrioventricular junction: final results of a prospective, multicenter clinical trial. *Circulation.* 1999;99(2):262-270.
36. Goldberg AS, Bathina MN, Mickelsen S, Nawman R, West G, Kusumoto FM. Long-term outcomes on quality-of-life and health care costs in patients with supraventricular tachycardia (radiofrequency catheter ablation versus medical therapy). *Am J Cardiol.* 2002;89(9):1120-1123.
37. Cheng CH, Sanders GD, Hlatky MA, et al. Cost-effectiveness of radiofrequency ablation for supraventricular tachycardia. *Ann Intern Med.* 2000;133(11):864-876.
38. Page RL, Joglar JA, Caldwell MA, et al; Evidence Review Committee Chair. 2015 ACC/AHA/HRS guideline for the management of adult patients with supraventricular tachycardia: executive summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society. *Circulation.* 2016;133(14):e471-e505.
39. Spector P, Reynolds MR, Calkins H, et al. Meta-analysis of ablation of atrial flutter and supraventricular tachycardia. *Am J Cardiol.* 2009; 104(5):671-677.

40. Katritsis DG, Zografos T, Katritsis GD, et al. Catheter ablation vs. antiarrhythmic drug therapy in patients with symptomatic atrioventricular nodal re-entrant tachycardia: a randomized, controlled trial. *Europace*. 2017;19(4):602-606.
41. Hoffmann BA, Brachmann J, Andresen D, et al. Ablation of atrioventricular nodal reentrant tachycardia in the elderly: results from the German Ablation Registry. *Heart Rhythm*. 2011;8(7):981-987.
42. Pappone C, Vicedomini G, Manguso F, et al. Wolff-Parkinson-White syndrome in the era of catheter ablation: insights from a registry study of 2169 patients. *Circulation*. 2014;130(10):811-819.
43. Bravo L, Atenza F, Eidelman G, et al. Safety and efficacy of cryoablation vs radiofrequency ablation of septal accessory pathways: systematic review of the literature and meta-analyses. *Europace*. 2018; 20(8):1334-1342.
44. Pappone C, Santinelli V, Manguso F, et al. A randomized study of prophylactic catheter ablation in asymptomatic patients with the Wolff-Parkinson-White syndrome. *N Engl J Med*. 2003;349(19):1803-1811.
45. Anguera I, Brugada J, Roba M, et al. Outcomes after radiofrequency catheter ablation of atrial tachycardia. *Am J Cardiol*. 2001;87(7):886-890.
46. Kistler PM, Sanders P, Fynn SP, et al. Electrophysiological and electrocardiographic characteristics of focal atrial tachycardia originating from the pulmonary veins: acute and long-term outcomes of radiofrequency ablation. *Circulation*. 2003;108(16):1968-1975.
47. Medi C, Kalman JM, Haqqani H, et al. Tachycardia-mediated cardiomyopathy secondary to focal atrial tachycardia: long-term outcome after catheter ablation. *J Am Coll Cardiol*. 2009;53(19): 1791-1797.
48. Tendera M, Wnuk-Wojnar AM, Kulakowski P, et al. Efficacy and safety of dofetilide in the prevention of symptomatic episodes of paroxysmal supraventricular tachycardia: a 6-month double-blind comparison with propafenone and placebo. *Am Heart J*. 2001;142(1):93-98.
49. Bathina MN, Mickelsen S, Brooks C, Jaramillo J, Hepton T, Kusumoto FM. Radiofrequency catheter ablation versus medical therapy for initial treatment of supraventricular tachycardia and its impact on quality of life and healthcare costs. *Am J Cardiol*. 1998;82(5):589-593.
50. Brembilla-Perrot B, Bénichou M, Brembilla A, et al. AV nodal reentrant tachycardia or AV reentrant tachycardia using a concealed bypass tract-related adverse events. *Int J Cardiol*. 2015;199: 84-89.
51. Kamel H, Elkind MSV, Bhave PD, et al. Paroxysmal supraventricular tachycardia and the risk of ischemic stroke. *Stroke*. 2013;44(6):1550-1554.
52. Friedman PA, McClelland RL, Bamlet WR, et al. Dual-chamber versus single-chamber detection enhancements for implantable defibrillator rhythm diagnosis: the detect supraventricular tachycardia study. *Circulation*. 2006;113(25):2871-2879.
53. Salerno JC, Seslar SP. Supraventricular tachycardia. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2009;163(3):268-274.

54. Sanatani S, Potts JE, Reed JH, et al. The Study of Antiarrhythmic Medications in Infancy (SAMIS): a multicenter, randomized controlled trial comparing the efficacy and safety of digoxin versus propranolol for prophylaxis of supraventricular tachycardia in infants. *Circ Arrhythm Electrophysiol.* 2012;5(5):984-991.
55. Hornik CP, Chu PY, Li JS, Clark RH, Smith PB, Hill KD. Comparative effectiveness of digoxin and propranolol for supraventricular tachycardia in infants. *Pediatr Crit Care Med.* 2014;15(9):839-845.
56. Bolin EH, Lang SM, Tang X, Collins RT. Propranolol versus digoxin in the neonate for supraventricular tachycardia (from the Pediatric Health Information System). *Am J Cardiol.* 2017;119 (10):1605-1610.
57. Moffett BS, Lupo PJ, de la Uz CM, et al. Efficacy of digoxin in comparison with propranolol for treatment of infant supraventricular tachycardia: analysis of a large, national database. *Cardiol Young.* 2015;25(6):1080-1085.
58. Price JF, Kertesz NJ, Snyder CS, Friedman RA, Fenrich AL. Flecainide and sotalol: a new combination therapy for refractory supraventricular tachycardia in children <1 year of age. *J AmColl Cardiol.* 2002;39(3):517-520.
59. Philip Saul J, Kanter RJ, Abrams D, et al; Writing Committee. PACES/HRS expert consensus statement on the use of catheter ablation in children and patients with congenital heart disease. *Heart Rhythm.* 2016;13(6):e251-e289.
60. Walsh MA, Gonzalez CM, Uzun OJ, et al. Outcomes from pediatric ablation: a review of 20 years of national data. *JACC Clin Electrophysiol.* 2021;7(11):1358-1365.
61. Van Hare GF, Javitz H, Carmelli D, et al; Pediatric Electrophysiology Society. Prospective assessment after pediatric cardiac ablation: demographics, medical profiles, and initial outcomes. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2004;15(7): 759-770.
62. Kirsh JA, Gross GJ, O'Connor S, Hamilton RM; Cryocath International Patient Registry. Transcatheter cryoablation of tachyarrhythmias in children: initial experience from an international registry. *J AmColl Cardiol.* 2005;45(1):133-136.
63. Buddhe S, Singh H, DuW, Karpawich PP. Radiofrequency and cryoablation therapies for supraventricular arrhythmias in the young: five-year review of efficacies. *Pacing Clin Electrophysiol.* 2012;35(6):711-717.
64. Hanninen M, Yeung-Lai-Wah N, Massel D, et al. Cryoablation versus RF ablation for AVNRT: ameta-analysis and systematic review. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2013;24(12):1354-1360.
65. Reents T, Springer B, Ammar S, et al. Long-term follow-up after cryoablation for adolescent atrioventricular nodal reentrant tachycardia: recurrence is not predictable. *Europace.* 2012;14(11): 1629-1633.
66. Enriquez AD, Economy KE, Tedrow UB. Contemporary management of arrhythmias during pregnancy. *Circ Arrhythm Electrophysiol.* 2014;7(5): 961-967.
67. Regitz-Zagrosek V, Roos-Hesselink JW, Bauersachs J, et al; ESC Scientific Document Group. 2018 ESC guidelines for the management of

- cardiovascular diseases during pregnancy. *Eur Heart J.* 2018;39(34):3165-3241.
68. Tamirisa KP, Elkayam U, Briller JE, et al. Arrhythmias in pregnancy. *JACC Clin Electrophysiol.* 2022;8(1):120-135.
69. Chang SH, Kuo CF, Chou IJ, et al. Outcomes associated with paroxysmal supraventricular tachycardia during pregnancy. *Circulation.* 2017;135 (6):616-618.
70. Halpern DG, Weinberg CR, Pinnelas R, Mehta-Lee S, Economy KE, Valente AM. Use of medication for cardiovascular disease during pregnancy: JACC state-of-the-art review. *J Am Coll Cardiol.* 2019;73(4):457-476.
71. Tanaka K, Tanaka H, Kamiya C, et al. Beta-blockers and fetal growth restriction in pregnant women with cardiovascular disease. *Circ J.* 2016;80(10):2221-2226.
72. Ollitrault P, Pellissier A, Ferchaud V, Havard J, Champ-Rigot L, Milliez P. Zero-fluoroscopy trans-septal puncture and catheter ablation of a left atrial tachycardia in a pregnant woman with a prosthetic mitral valve. *Europace.* 2022;24(3):383.
73. Szumowski L, Szufiadowicz E, Orczykowski M, et al. Ablation of severe drug-resistant tachyarrhythmia during pregnancy. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2010;21(8):877-882.
74. Ferguson JD, Helms A, Mangrum JM, DiMarco JP. Ablation of incessant left atrial tachycardia without fluoroscopy in a pregnant woman. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2011;22(3): 346-349.
75. Driver K, Chisholm CA, Darby AE, Malhotra R, Dimarco JP, Ferguson JD. Catheter ablation of arrhythmia during pregnancy. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2015;26(6):698-702.
76. Pelliccia A, Sharma S, Gati S, et al; ESC Scientific Document Group. 2020 ESC guidelines on sports cardiology and exercise in patients with cardiovascular disease. *Eur Heart J.* 2021;42(1):17-96.
77. Rao AL, Salerno JC, Asif IM, Drezner JA. Evaluation and management of Wolff-Parkinson-White in athletes. *Sports Health.* 2014;6(4):326-332.
78. Chhabra L, Goyal A, Benham MD. Wolff Parkinson white syndrome (WPW). *StatPearls.* 2020.
79. Centurión OA, Shimizu A, Isomoto S, Konoe A. Mechanisms for the genesis of paroxysmal atrial fibrillation in the Wolff-Parkinson-White syndrome: intrinsic atrial muscle vulnerability vs. electrophysiological properties of the accessory pathway. *Europace.* 2008;10(3):294-302.
80. Acharya D, Rane S, Bohora S, Kevadiya H. Incidence, clinical, electrophysiological characteristics and outcomes of patients with Wolff-Parkinson-White Syndrome and atrial fibrillation. *Indian Pacing and Electrophysiology Journal.* 2020;20(1):3-7.
81. Wu JT, Zhao DQ, Li FF, Zhang LM, Hu J, et al. Effect of pulmonary vein isolation on atrial fibrillation recurrence after accessory pathway ablation in patients with Wolff-Parkinson-White syndrome. *Clinical Cardiology.* 2020;43(12):1511-6.

82. Kawabata M, Goya M, Takagi T, Yamashita S, Iwai S, et al. The impact of B-type natriuretic peptide levels on the suppression of accompanying atrial fibrillation in Wolff-Parkinson-White syndrome patients after accessory pathway ablation. *Journal of Cardiology*. 2016;68(6):485-491.
83. Bunch TJ, May HT, Bair TL, Anderson JL, Crandall BG, et al. Long-term natural history of adult Wolff-Parkinson-White syndrome patients treated with and without catheter ablation. *Circulation: Arrhythmia and Electrophysiology*. 2015;8(6):1465-1471.
84. Sabuncu Ü, Yağar S, Yömen Vy. Normalization of Electrocardiography Pattern Due to Anesthesia in a Patient with Wolff-Parkinson-White Syndrome During Non-Cardiac Surgery. *Turkiye Klinikleri Cardiovascular Sciences*. 2018;30(2):82-5.
85. Takahashi N, Shinohara T, Hara M, Saikawa T. Wolff-Parkinson-White syndrome concomitant with idiopathic ventricular fibrillation associated with inferior early repolarization. *Internal Medicine*. 2012;51(14):1861-1864.
86. Fengler BT, Brady WJ, Plautz CU. Atrial fibrillation in the Wolff-Parkinson-White syndrome: ECG recognition and treatment in the ED. *The American journal of emergency medicine*. 2007;25(5):576-583.
87. Sethi KK, Dhall A, Chadha DS, Garg S, Malani SK, et al. WPW and preexcitation syndromes. *Journal-Association of Physicians of India*. 2007;55(R):10.
88. Thanavaro JL, Thanavaro S. Clinical presentation and treatment of atrial fibrillation in Wolff-Parkinson-White syndrome. *Heart & Lung*. 2010;39(2):131-136.
89. Ardakani MB, Dehghani F, Sarebanhassanabadi M, Yalameh A, Behjat M, et al. Impact of accessory pathway location on electrophysiologic characteristics and ablation success. *Critical pathways in cardiology*. 2020;19(2):94-97.
90. Penaranda Canal JG, Enriquez-Sarano M, Asirvatham SJ, Munger TM, Friedman PA, et al. Mitral valve injury after radiofrequency ablation for Wolff-Parkinson-White syndrome. *Circulation*. 2013;127(25):2551-2552.
91. Pietrzak R, Franke M, Gawałko M, Łodziński P, Balsam P, et al. Success rate and safety of catheter ablation in preexcitation syndrome: A comparison between adult and pediatric patients. *Cardiology journal*. 2020.
92. Borregaard R, Lukac P, Gerdes C, Møller D, Mortensen PT, et al. Radiofrequency ablation of accessory pathways in patients with the Wolff–Parkinson–White syndrome: the long-term mortality and risk of atrial fibrillation. *Ep Europace*. 2015;17(1):117-122.
93. Qiu M, Lv B, Lin W, Ma J, Dong H. Sudden cardiac death due to the Wolff–Parkinson–White syndrome: A case report with genetic analysis. *Medicine*. 2018;97(51):e13248.
94. Ehtisham J, Watkins H. Is Wolff-Parkinson-White syndrome a genetic disease?. *Journal of cardiovascular electrophysiology*. 2005;16(11):1258-1262.

95. Wang SB, Weng WC, Lee NC, Hwu WL, Fan PC, et al. Mutation of mitochondrial DNA G13513A presenting with Leigh syndrome, Wolff-Parkinson-White syndrome and cardiomyopathy. *Pediatrics & Neonatology*. 2008;49(4):145-149.
96. Sproule DM, Kaufmann P, Engelstad K, Starc TJ, Hordof AJ, et al. Wolff-Parkinson-White syndrome in patients with MELAS. *Archives of neurology*. 2007;64(11):1625-1627.
97. Ruiter EM, Siers MH, van den Elzen C, van Engelen BG, Smeitink JA, et al. The mitochondrial 13513G> A mutation is most frequent in Leigh syndrome combined with reduced complex I activity, optic atrophy and/or Wolff-Parkinson-White. *European Journal of Human Genetics*. 2007;15(2):155-161.
98. Pappone C, Vicedomini G, Manguso F, Baldi M, Petretta A, et al. The natural history of WPW syndrome. *European Heart Journal Supplements*. 2015;17(A):A8-11.
99. Miraglia D, Marini O. Profound Hypotension in Supraventricular Tachycardia with Intermittent Wolff-Parkinson-White Syndrome Refractory to Cardioversion. *Am J Med Case Rep*. 2019;7(9):210-213.
100. Rao AL, Salerno JC, Asif IM, Drezner JA. Evaluation and management of Wolff-Parkinson-White in athletes. *Sports Health*. 2014;6(4):326-332.
101. Jung HJ, Ju HY, Hyun MC, Lee SB, Kim YH. Wolff-Parkinson-White syndrome in young people, from childhood to young adulthood: relationships between age and clinical and electrophysiological findings. *Korean J Pediatr*. 2011;54(12):507-511.
102. Pappone C, Vicedomini G, Manguso F, Baldi M, Pappone A, et al. Risk of malignant arrhythmias in initially symptomatic patients with Wolff-Parkinson-White syndrome: results of a prospective long-term electrophysiological follow-up study. *Circulation*. 2012;125(5):661-668.
103. Germann CA, Perron AD. Sudden cardiac death in athletes: a guide for emergency physicians. *Am J Emerg Med*. 2005;23(4):504-509.
104. Klein GJ, Gula LJ, Krahn AD, Skanes AC, Yee R. WPW pattern in the asymptomatic individual: has anything changed? *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2009;2(2):97-99.
105. Chang ST, Chern MS. Sudden death in Wolff-Parkinson-White syndrome combined with syncope: a case report. *Int J Clin Pract*. 2005;147:15-18.
106. West JJ, Mounsey JP. Wolff-Parkinson-White Syndrome and Asymptomatic Ventricular Pre-Excitation: Implications in Sports Cardiology. *Curr Sports Med Rep*. 2008;7(2):93-99.
107. Chubb H, Ceresnak SR. A proposed approach to the asymptomatic pediatric patient with Wolff-Parkinson-White pattern. *HeartRhythm Case Rep*. 2020;6(1):2-7.
108. Katsuragi S, Kamiya C, Yamanaka K, Neki R, Miyoshi T, et al. Risk factors for maternal and fetal outcome in pregnancy complicated by Ebstein anomaly. *Am J Obstet Gynecol*. 2013;209(5):452-e1-e6.

109. Tang XG, Wen J, Zhang XS, Li XJ, Jiang DC. Acute myocardial infarction in a patient with Wolff-Parkinson-White syndrome. *J Geriatr Cardiol.* 2018;15(9):605-608.
110. Iqbal AM, Ghazni MS, Mubarak A, Zubair N, Jamal SF. The Conversion of Wolff-Parkinson-White (WPW) Pattern into WPW Syndrome in the Presence of Ischemia: A Case Report. *Cureus.* 2019;11(2):e4147.
111. Aslani A, Kazemiasl S, Moradi M, Kafi M, Kheyrkhah J. Frequency of syncope in patients with accessory atrioventricular connection. *Int Cardiovasc Res J.* 2010;4(1):e67667.
112. Shi S, Liu T, Barajas-Martinez H, Pfeiffer R, Jiang H, et al. Atrial fibrillation associated with Wolff-Parkinson-White syndrome in a patient with concomitant Brugada syndrome. *HeartRhythm Case Rep.* 2017;3(1):13-17.

CAPÍTULO 7

RELAÇÃO ENTRE APNEIA OBSTRUTIVA DO SONO E HIPERTENSÃO: MECANISMOS FISIOPATOLÓGICOS E IMPLICAÇÕES CLÍNICAS

Alex Fófano da Rocha;
Ana Carolina do Amaral Santos de Carvalho Rocha;
Éric Sanders Gomes;
Gabriela Tocantins Tepedino;
Grazielle Buzelli Teixeira;
Gustavo Catizani Faria Oliveira;
Leonardo Gomes Carneiro;
Nathalia Trombini Belarmino Calleri
Flávio Augusto de Almeida Rangel.

RESUMO

A apneia obstrutiva do sono (AOS) é um distúrbio caracterizado por episódios repetidos de obstrução das vias respiratórias superiores durante o sono, levando à interrupção da respiração e à diminuição dos níveis de oxigênio no sangue. A hipertensão arterial é uma condição médica comum e um fator de risco significativo para doenças cardiovasculares, acidente vascular cerebral e outras complicações graves de saúde. Vários estudos têm demonstrado uma forte associação entre a AOS e a hipertensão arterial. Pacientes com AOS têm uma prevalência significativamente maior de hipertensão em comparação com a população em geral. Além disso, a gravidade da AOS, medida pelo índice de apneia-hipopneia (IAH), está positivamente correlacionada com a gravidade da hipertensão. Os mecanismos fisiopatológicos subjacentes à relação entre AOS e hipertensão são multifacetados e complexos. Durante os episódios de apneia, ocorrem flutuações na pressão arterial, aumentos na atividade do sistema nervoso simpático e liberação de hormônios do estresse. Essas respostas fisiológicas podem contribuir para o desenvolvimento e a manutenção da hipertensão em pacientes com AOS. Além disso, a privação crônica de oxigênio durante os episódios de apneia pode desencadear uma série de processos fisiológicos adversos, incluindo ativação do sistema renina-angiotensina-aldosterona, inflamação sistêmica, entre outros, que podem promover o desenvolvimento da hipertensão. O tratamento da AOS, por meio de terapias como pressão positiva contínua nas vias aéreas (CPAP), tem sido associado a reduções significativas na pressão arterial e na incidência de eventos cardiovasculares

adversos em pacientes com AOS e hipertensão. Portanto, o reconhecimento precoce e o tratamento eficaz da AOS são cruciais para a prevenção e o manejo da hipertensão arterial e suas complicações associadas.

Palavras-chave: Apneia obstrutiva do sono. Hipertensão. Doenças cardiovasculares. Mecanismo fisiopatológicos.

1. APNEIA OBSTRUTIVA DO SONO E HIPERTENSÃO

A apneia obstrutiva do sono (AOS) é um distúrbio crônico e altamente prevalente, caracterizado pelo colapso parcial ou completo persistente das vias aéreas superiores durante o sono, resultando em hipóxia e interrupção do sono¹. De acordo com o Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure a AOS é uma causa significativa de hipertensão resistente². A prevalência da AOS varia de 2 a 4% em homens e 2% em mulheres de meia-idade. Sua prevalência continua com o aumento da idade e da obesidade^{3,4}. Outros fatores de risco associados incluem úvula grande, doença cardiovascular, retrognatia, macroglossia, via aérea nasal obstrutiva e pescoço maior (> 40 cm em mulheres e > 42 cm em homens)⁴.

A razão de risco de mulheres para homens na população geral e na população com outras comorbidades varia de 1:3 a 5:11 e 1:8 a 1:10⁵. As mulheres sofrem de AOS em idades mais avançadas, com poucos eventos de apneia e são menos graves que os homens. Adultos jovens (<50 anos) têm uma forte associação de AOS com hipertensão do que adultos mais velhos (>50 anos)⁶. O ensaio clínico randomizado (ECR) Heart Biomarker Evaluation in Apnea Treatment (HeartBEAT) revelou que a AOS moderada estava associada a uma baixa prevalência de hipertensão de difícil tratamento do que a AOS grave não tratada⁷.

A hipertensão resistente geralmente ocorre em 12 a 15% dos pacientes hipertensos tratados⁸. Pacientes hipertensos com AOS apresentam incidência significativa de queda noturna atenuada da pressão arterial (PA). O Wisconsin Sleep Cohort Study demonstrou uma associação significativa entre AOS e comportamentos noturnos de não-diminuição da PA com 7,2 anos de acompanhamento médio⁹.

A hipertensão é uma das principais causas de doenças cardiovasculares, incapacidade por acidente vascular cerebral e mortalidade em todo o mundo. A hipertensão resistente é caracterizada como pressão arterial elevada, que persiste apesar do uso concomitante de pelo menos 3 ou mais medicamentos anti-hipertensivos, incluindo diuréticos, bloqueadores dos canais de cálcio e bloqueadores dos receptores de angiotensina ou inibidores da enzima conversora de angiotensina administrados na dose máxima tolerada. Além disso, pacientes com não adesão à terapia anti-hipertensiva, pseudoresistência ou efeitos do avelar branco são sempre excluídos da categoria de hipertensão resistente^{10,11}. A hipertensão resistente

também inclui pacientes com hipertensão controlada que consomem 4 classes de medicamentos anti-hipertensivos prescritos¹¹.

Segundo a National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) 2003–2008, 12,8% dos pacientes hipertensos dos Estados Unidos que receberam medicação anti-hipertensiva sofriam de hipertensão resistente¹². A prevalência de pacientes tratados aumentou de 15,9% em 1998–2004 para 26% em 2019^{13,14}. Pacientes com hipertensão resistente apresentam risco significativamente maior de complicações cardiovasculares e falência de órgãos do que pacientes hipertensos não resistentes¹⁵. Assim, o manejo do prognóstico do paciente com hipertensão resistente é essencial. Os fatores de risco associados para seu desenvolvimento incluem idade avançada, sexo feminino, diabetes mellitus, obesidade, álcool, sódio na dieta, inatividade física, doença renal crônica, distúrbio do sono, pseudofeocromocitoma, não adesão à dieta, uso de AINEs e apneia do sono¹⁴.

Vários estudos relataram a AOS como um forte fator de risco para o desenvolvimento de hipertensão resistente^{10,16}, com 83% dos pacientes recorrendo à clínica por hipertensão resistente¹⁷. Calhoun et al¹⁸ revelaram que o risco de AOS foi maior entre 63% dos pacientes que se apresentaram em clínicas por hipertensão resistente, enquanto Gonçalves et al¹⁹ observaram que pacientes com AOS têm um risco quase 5 vezes maior de desenvolver hipertensão resistente do que pacientes sem AOS. Em um estudo prospectivo, Lavie et al²⁰ relataram que a gravidade e a prevalência da hipertensão crescem com o aumento do índice de apneia-hipopneia.

O índice de apneia-hipopneia (IAH) mede a frequência de apneia e hipopneia por hora. A American Academy of Sleep Medicine define os critérios de diagnóstico de AOS como >15 IAH sem sintomas de AOS ou >5 IAH com sintomas de AOS¹. Muitos estudos observacionais demonstraram que a prevalência da AOS é de cerca de 80% em indivíduos hipertensos resistentes e de mais de 30% em pacientes hipertensos^{21,22}. Alguns estudos não conseguiram demonstrar a associação entre hipertensão e AOS, apesar da óbvia associação existente entre ambas²³. Mais de 8 estudos não registraram nenhuma associação entre hipertensão e AOS, provocando incredulidade do efeito da AOS no risco de hipertensão^{24,25}.

2. DEFINIÇÃO, DIAGNÓSTICO E FATORES DE RISCO DA AOS

A AOS ocorre durante o sono noturno e o diagnóstico de AOS requer polissonografia para avaliar variáveis-chave como saturação arterial de oxigênio, movimento respiratório do tórax e abdômen, achados do eletroencefalograma e fluxo de ar quantificado. Todos esses índices são posteriormente usados para determinar o índice de apneia-hipopneia. Resumidamente, o índice de apneia-hipopneia é o número total de episódios de apneia (bloqueio completo do fluxo aéreo por >10 s) e hipopneia (redução >50% no fluxo aéreo respiratório acompanhada de redução >3% na saturação arterial de oxigênio por >10 segundos) por hora de sono. Os

pacientes com AOS são classificados nas categorias leve (5–15), moderada (15–30) e grave (>30)²⁶.

Além do índice de apneia-hipopneia, os sintomas clínicos típicos da AOS, incluindo sonolência diurna e fadiga, despertares frequentes durante o sono, ronco, noctúria, concentração reduzida e comprometimento da memória também são pistas importantes para o diagnóstico clínico²⁶. Nas últimas décadas, vários estudos identificaram múltiplos preditores sensíveis que são úteis para identificar populações de alto risco. Por exemplo, pacientes com qualquer anormalidade anatômica das vias aéreas superiores – como colapso faríngeo devido a macroglossia e hipertrofia adenotonsilar, ou deslocamento da língua e estreitamento da faringe devido a retrognatia – aos quais as populações asiáticas e não obesas estão predispostas, podem desenvolver AOS^{27,28}.

Estudos epidemiológicos também demonstraram que os homens estão predispostos à AOS e que sua probabilidade de desenvolvimento aumenta gradualmente com a idade e o aumento de peso^{29,30}. Fatores hereditários podem ter um papel no desenvolvimento da AOS, conforme relatado por Buxbaum et al³¹, assim como o tabagismo, o abuso de álcool, a depleção hormonal em mulheres na pós-menopausa e a congestão nasal devido à rinite alérgica são considerados fatores de risco significativos²⁹.

3. EFEITOS FISIOPATOLÓGICOS DA AOS NO SISTEMA CARDIOVASCULAR

A AOS causa efeitos fisiopatológicos no sistema cardiovascular por meio de vários mecanismos. Essencialmente, a hipercapnia e a hipoxemia periódicas devido a episódios de apneia-hipopneia causam ativação do nervo simpático e elevação das catecolaminas séricas, ambas aumentando subsequentemente a frequência cardíaca e a PA^{32,33}. Além disso, os despertares frequentes e a privação de sono devido à asfixia periódica resultam na ativação do nervo simpático e contribuem para taquicardia e hipertensão³⁴.

Com o tempo, essas alterações hemodinâmicas levam à hipertrofia ventricular esquerda e à insuficiência cardíaca³⁵. Foi relatado que a hipoxemia promove estresse oxidativo, inflamação sistêmica e disfunção endotelial, capazes de contribuir para o desenvolvimento de doenças cardiovasculares ateroscleróticas^{36,37}. Para neutralizar o estreitamento da faringe, é gerada pressão intratorácica negativa, o que aumenta o estresse mecânico nos ventrículos e átrios³⁸. Com o tempo, ocorre remodelação cardíaca, incluindo hipertrofia do ventrículo esquerdo e aumento do átrio esquerdo, sendo que essas alterações desadaptativas podem se manifestar-se, em última instância, como doenças cardiovasculares evidentes, como insuficiência cardíaca diastólica e fibrilação atrial^{38,39}.

Outros efeitos fisiopatológicos, incluindo a sensibilidade barorreflexa prejudicada e a ativação contínua do eixo renina-angiotensina-aldosterona, também contribuem para distúrbios cardiovasculares associados à AOS.

Coletivamente, os dados clínicos acumulados apoiam fortemente a noção de que a AOS tem um papel central na patogênese das doenças cardiovasculares, sendo clinicamente importante controlar eficazmente a AOS, para reduzir seus efeitos adversos no sistema cardiovascular³⁴.

4. MECANISMOS DA AOS E HIPERTENSÃO

As conexões fisiológicas entre AOS e hipertensão são complexas e multifatoriais. A fisiopatologia começa com a obstrução do fluxo de ar para os pulmões, o que causa hipóxia e hipercapnia transitórias. Esses distúrbios repetitivos dos gases sanguíneos iniciam a hiperatividade simpática, resultando em despertares noturnos, sono fragmentado e picos na PA. O insulto inicial da hipóxia e da hiperatividade simpática contribui para inúmeras alterações mecânicas que pioram a hipertensão⁴⁰⁻⁴².

4.1 HIPÓXIA E ATIVIDADE NERVOSA SIMPÁTICA

A anoxia é incompatível com a vida, portanto o corpo humano está bem adaptado para reconhecer e corrigir a hipóxia transitória e crônica. Quando a tentativa de inspiração é interrompida por obstrução orofaríngea, a pressão intratorácica negativa da contração diafragmática não consegue se equilibrar com a pressão do ar atmosférico. A persistência da pressão intratorácica negativa estabelece um gradiente patológico de pressão transmural com o compartimento intravascular, enquanto a vasodilatação ocorre em resposta a esse gradiente de pressão, diminuindo assim a pressão intravascular e reduzindo a pressão de enchimento do átrio direito. A vasodilatação também estimula os barorreceptores endoteliais a transmitir sinais aferentes viscerais gerais ao núcleo do trato solitário na medula ventral. A atividade nervosa simpática eferente (SNA) é então aumentada, resultando em aumento da frequência cardíaca, ativação da renina-angiotensina e aumento da PA⁴³.

A SNA está intimamente ligada ao sono. Os níveis de catecolaminas urinárias de 24 horas, que são marcadores de SNA, estão elevados em correlação com os sintomas de AOS, incluindo aumento da latência para o início do sono, diminuição do tempo e da eficiência do sono⁴⁴. Embora a PA possa flutuar durante o sono com AOS, a PA máxima corresponde temporalmente ao momento imediatamente anterior à resolução do episódio apneico, sugerindo uma associação entre os dois fenômenos⁴⁵.

Na fisiologia normal do sono, o SNA diminui durante o sono não REM em comparação com o SNA diurno. Como o sono não-REM é responsável por 80% do tempo líquido de sono, a maior parte do sono é descrita como repousante e restauradora, com baixos níveis de SNA. O tônus muscular da faringe, a frequência cardíaca e o débito cardíaco são modulados autonomicamente e diminuem durante o sono devido à redução do SNA, sem causar sintomas de colapso faríngeo, bradicardia ou hipotensão grave, respectivamente. Na fisiopatologia anormal da AOS, a estimulação noturna do SNA durante eventos apneicos inibe a redução da FC e do débito cardíaco.

A FC noturna, portanto, apresenta menor variabilidade em comparação com pessoas com sono saudável. Este achado patológico se correlaciona com o agravamento da doença cardiovascular (DCV)⁴⁶.

Os efeitos do SNA na PA são bem compreendidos. Alguns agentes anti-hipertensivos funcionam antagonizando a atividade adrenérgica, principalmente bloqueando os receptores beta. A SNA eleva a PA diastólica, enquanto as elevações na PA são causadas por artérias ateroscleróticas e não complacentes. A obesidade e os eventos de apneia estimulam particularmente o SNA, aumentando assim a PA diastólica matinal. Em um estudo que utilizou PSG para avaliar pacientes com triagem positiva para AOS, elevações na PAD na manhã seguinte à PSG puderam ser estatisticamente previstas por duas variáveis, IAH e IMC. Além da DCV e do agravamento da hipertensão, a estimulação crônica do SNA durante o sono faz com que os pacientes experimentem ansiedade diurna com características depressivas, fadiga significativa e desejo por alimentos ricos em energia, reduzindo assim a qualidade de vida geral do paciente⁴⁷.

4.2 FENÔMENO DE NÃO IMERSÃO

A PA sistólica e a PA diastólica reduzem em cerca de 10 mmHg (quase 10 a 20%) durante o sono, mas esse fenômeno de queda é revertido naqueles com AOS⁴⁸. O fenômeno de imersão ocorre deitado em decúbito, em parte porque o fluido da perna se desloca na direção rostral, aumentando o volume do fluido intravascular carotídeo e acionando os barorreceptores carotídeos para reduzir reflexivamente o SNA, causando assim uma queda noturna na PA. Pacientes com AOS apresentam SNA elevado nas vias aéreas obstruídas, antagonizando assim o fenômeno natural de imersão e causando elevações da pressão intravascular. Com o tempo, a hipertensão crônica leva a vasculatura esclerótica e não complacente, diminuição da produção endotelial de óxido nítrico vasodilatador e barorreceptores insensíveis – inibindo ainda mais o fenômeno de mergulho reflexo⁴⁸⁻⁵⁰.

O implante de stent na artéria carótida pode exercer pressão crônica sobre os barorreceptores relativamente insensíveis nos pacientes com AOS crônica. Um estudo descobriu que 64% dos indivíduos converteram de um padrão de PA sem mergulho para um padrão de PA com mergulho um ano após o procedimento⁵¹. Uma análise transversal encontrou uma associação significativa entre AOS e elevações noturnas da PA sistólica em comparação com a PA sistólica diurna (sem imersão). A análise também revelou um aumento da PA diastólica noturna em comparação com a PA diastólica diurna (sem imersão), assim como a redução da queda noturna da PA diastólica (redução de 0-10% em comparação com a PA diastólica diurna) aumentou a probabilidade de AOS em 2,7 e 3,5 vezes, respectivamente⁵².

4.3 ESTEROIDES SEXUAIS

Dados do Wisconsin Sleep Cohort Study⁵³, os homens têm 2 a 4 vezes mais probabilidade de ter AOS em comparação com as mulheres, e a

progesterona e o estrogênio podem desempenhar um importante papel protetor. Os esteroides sexuais são neuroesteroides que atravessam facilmente a barreira hematoencefálica, onde regulam a função respiratória ligando-se a vários receptores, incluindo GABA A, NDMA, receptores serotoninérgicos e receptores de neuroquinina-1 no complexo pré-Bötzinger. Níveis elevados de progesterona durante a fase lútea estão correlacionados com hiperventilação e hipocapnia, aumentando a resposta de excitação à hipoventilação transitória e hiperapnéia associada a episódios de apnéia⁵⁴.

Os efeitos mediados pela progesterona na fisiologia respiratória ocorrem independentemente do sexo. Um estudo descobriu que ratos machos que receberam progestina sintética tiveram respirações mais altas por minuto em comparação com ratos machos não tratados. O estrogênio aumenta a sensibilidade dos centros ventilatórios reduzindo o limiar hipercápnico no qual ocorre a hiperventilação reflexiva⁵⁴. Em um estudo, mulheres pós-menopáusicas com níveis reduzidos de estrogênio tinham três vezes mais probabilidades de ter AOS em comparação com mulheres pré-menopáusicas com níveis mais elevados de estrogênio. As participantes na pós-menopausa que faziam terapia de reposição hormonal (TRH) tinham 4 vezes menos probabilidades de ter AOS em comparação com aqueles que não recebiam TRH⁵⁵.

A principal fonte de estrogênio e progesterona nas mulheres são as gônadas (ovários), enquanto nos homens apenas cerca de 20% do estrogênio e da progesterona são produzidos nas gônadas (testículos). O estrogênio e a progesterona circulantes restantes nos homens são produzidos pela conversão da aromatase da testosterona no tecido adiposo, no cérebro, na pele e nos tecidos ósseos⁵⁶. O precursor dessa conversão é a testosterona. Como a maior parte da testosterona nos homens é produzida nas gônadas (testículos), a gonadectomia reduz indiretamente os níveis de estrogênio e progesterona, alterando assim a função respiratória⁵⁷.

Em um experimento em ratos machos, a resposta funcional respiratória à hipóxia induzida foi reduzida após gonadectomia. Os ratos foram então suplementados com testosterona numa forma suscetível à conversão da aromatase em estradiol e em uma forma insuscetível à atividade da aromatase. Somente a forma de testosterona suscetível à conversão da aromatase em estradiol normalizou a resposta funcional respiratória à hipóxia induzida⁵⁷.

4.4 DISTÚRBIOS METABÓLICOS E O MICROBIOMA INTESTINAL

A gravidade da AOS está correlacionada com a síndrome metabólica e o IMC, que estão associadas à hipertensão. A disbiose intestinal, que ocorre comumente em pessoas com síndrome metabólica, é foco de pesquisa em muitas doenças, incluindo a AOS. A AOS crônica aumenta os microdespertares noturnos e o gasto energético, resultando em desejo diurno por alimentos ricos em energia. Muitos desses alimentos são ricos em gordura, carboidratos e sal, que modulam o microbioma intestinal. A

neocolonização de bactérias do cólon se adapta aos hábitos alimentares e à hipóxia crônica do hospedeiro humano. O sistema imunológico do hospedeiro regula positivamente em resposta à neocolonização de micróbios estranhos no intestino, e os distúrbios imunológicos reforçam a gravidade da AOS⁵⁸.

Alterações do microbioma intestinal exercem um efeito endócrino nas sinapses neurobiológicas no cérebro por meio do eixo intestino-cérebro, gerando mudanças no impulso respiratório e humor. Um estudo em ratos analisou os efeitos da AOS comórbida e de uma dieta rica em sal, que foi usada para simular hipertensão pela retenção osmótica de água. As colônias de *Lactobacillus rhamnosus*, que são probióticos que beneficiam o microbioma intestinal, foram significativamente reduzidas nos ratos expostos à apneia e dieta rica em sal. Além disso, os níveis sanguíneos de óxido de trimetilamina pró-inflamatório e da citocina IFN- γ relacionada a Th1 aumentaram significativamente nos ratos expostos à apneia e dieta rica em sal. A AOS e a HSD também reduziram os níveis sanguíneos da citocina anti-inflamatória TGF- β 1. Quando os ratos experimentais foram reabastecidos com colônias de *Lactobacillus rhamnosus*, os níveis de óxido de trimetilamina e o desequilíbrio das citocinas Th-1 / Th-2 foram corrigidos⁵⁹.

A hipótese de que a administração de prebióticos e probióticos alivia a hipertensão associada à AOS continua a ser investigada. Em outro estudo, dessa vez em ratos expostos à hipóxia noturna crônica intermitente, os pesquisadores observaram que os níveis de acetato cecal – que tem um efeito preventivo sobre a inflamação intestinal e hipertensão – foram 48% mais baixos nos ratos do estudo com AOS que não foram tratados com prebióticos e probióticos. Após a administração de Hylon VII (prebiótico) e *Clostridium butyricum* (probiótico), os níveis de acetato e PA sistólica normalizaram para corresponder aos dos ratos de controle⁶⁰.

Hylon VII é um amido de milho resistente à digestão enzimática da borda em escova humana. Por isso, fornece um substrato disponível para fermentação bacteriana em ácido acético, um ácido graxo de cadeia curta (AGCC) que melhora a função de barreira e a integridade da mucosa do revestimento epitelial gastroentérico, ao mesmo tempo que reduz a ativação da microglia neuronal, que são as células inflamatórias do SNC. A abundância de bactérias produtoras de AGCC foi significativamente menor em ratos com hipertensão em comparação com ratos normotensos, e a ativação da microglia neuronal foi 3 vezes maior em ratos com hipertensão⁶⁰.

4.5 INFLAMAÇÃO

Os mediadores inflamatórios são regulados positivamente na AOS secundária à hipóxia crônica, dano endotelial e disbiose intestinal. Uma meta-análise de 18 estudos independentes relatou que pacientes com AOS apresentavam marcadores inflamatórios e velocidades de onda de pulso carotídeo-femoral mais altas quando comparados a pacientes sem AOS⁶¹. A inflamação, por sua vez, é regulada positivamente em resposta a fatores induzíveis por hipóxia, que são transcritos na presença de hipóxia. Os fatores

induzíveis por hipóxia são associados à progressão do câncer e à metástase. Dados de um estudo indicaram que a transcrição elevada de fatores induzíveis por hipóxia estimula o crescimento de células do carcinoma colorretal de maneira dependente da dose de hipóxia⁶². O dano endotelial induzido pela AOS que também é elevado em outros tipos de doença vascular esclerótica, aumenta a transcrição do TNF- α . A AOS está relacionada com elevações em outros mediadores inflamatórios, incluindo PCR, IL-6, IL-8, ICAM, selectinas e VCAM⁶³. Os marcadores anti-inflamatórios TGF- β e a proteína alfa de ligação ao componente 4 são reduzidos na AOS⁶².

4.6 HIPERALDOSTERONISMO

O sistema renina-angiotensina aldosterona (SRAA) é regulado secundariamente ao SNA durante eventos de apneia noturna. O hiperaldosteronismo se correlaciona com escores de IAH, redução da saturação de oxigênio e PA diastólica noturna elevada em comparação com aqueles com níveis normais de aldosterona no contexto de AOS^{64,65}. A aldosterona funciona nos túbulos distais do néfron para reabsorver sódio pelos canais epiteliais de sódio, levando a um estado hipervolêmico osmótico. Também atua centralmente para aumentar o SRAA, o estresse oxidativo e o impulso simpático, funcionando assim como um ciclo de feedback positivo⁶⁶.

A retenção de líquidos intravasculares amplia o gradiente de pressão transmural que ocorre durante a obstrução noturna das vias aéreas e aumenta os deslocamentos de líquidos na parte inferior da perna na direção rostral enquanto está em decúbito. Estudos sobre correção de hipervolemia em pacientes com AOS e doença renal terminal (DRT) revelam que a realização de pesos secos direcionados durante as modalidades de diálise se correlaciona inversamente com a gravidade da AOS, e a diálise peritoneal noturna otimiza o peso seco em comparação à hemodiálise⁶⁷.

Os bloqueadores dos receptores da angiotensina (BRA) são eficazes na redução dos efeitos da aldosterona em pacientes com hiperaldosteronismo primário, mas a AOS comórbida desafia essa abordagem. O estudo de Thunström et al⁶⁸ revelou que a redução nos níveis de aldosterona após a terapia com BRA foi atrofiada em pacientes com AOS concomitante, mas o efeito de atrofiamento foi melhorado quando a terapia concomitante com terapia com pressão positiva contínua nas vias aéreas (CPAP) foi usada com a terapia com BRA. Os pesquisadores também constataram que a terapia com CPAP juntamente com os BRA também reduziu os níveis de noradrenalina simpática em comparação com a terapia com BRA isoladamente, indicando que o SNA induzido pela AOS pode causar resistência ao hiperaldosteronismo à terapia com BRA.

4.7 HIPERCORTISOLISMO

Hipercortisolismo, AOS e obesidade estão interligados. A obesidade, especialmente no contexto da AOS, estimula a produção de cortisol. O tecido adiposo gera cortisol ativo a partir da cortisona inativa usando 11 β -

hidroxiesteroide desidrogenase-1 (11HSD1) – uma enzima bidirecional que também regula positivamente os receptores de glicocorticoides e promove a hipertrofia dos adipócitos, estimulando o ganho de peso. A localização do excesso de tecido adiposo pode desempenhar um papel no metabolismo do cortisol. A excreção urinária de cortisol é maior quando o tecido adiposo está centralizado no abdômen, em oposição ao corpo periférico. Quando a produção de glicocorticoides excede a disponibilidade de seus receptores, esses hormônios esteroides começam a se ligar aos receptores mineralocorticoides, agindo como agonistas da aldosterona e favorecendo a retenção de líquidos⁶⁹.

O hipercortisolismo regula negativamente os vasodilatadores, incluindo prostaciclina, calcitreína-cininas e óxido nítrico. Por outro lado, a mobilização de cálcio e a sensibilidade do miofilamento ao cálcio nos miócitos cardíacos são reguladas positivamente, resultando em remodelação cardíaca a longo prazo e risco elevado de síndromes coronarianas agudas (SCA)⁷⁰. Na população geral sem AOS, o horário mais provável para sofrer um infarto agudo do miocárdio é entre 6h e 11h, horário em que os níveis de cortisol são mais elevados. Apenas 7% das pessoas sem AOS sofrem infartos do miocárdio entre meia-noite e 6h, enquanto 32% das pessoas com AOS sofrerão SCA durante esse período noturno, devido aos níveis de cortisol patologicamente elevados observados na AOS⁷¹.

4.8 REMODELAÇÃO CARDÍACA

A hipertrofia concêntrica está significativamente associada à AOS. A razão de chances de hipertrofia ventricular esquerda concêntrica em pacientes com AOS em comparação com aqueles sem AOS é de 1,62⁷². A massa ventricular esquerda, a espessura da parede e a área ventricular direita aumentam à medida que a dessaturação de oxigênio piora⁷³. Curiosamente, a apneia do sono moderada tem uma taxa de risco menor do que a apneia do sono leve em relação às DCV, destacando o efeito protetor que o condicionamento isquêmico tem na aptidão cardiovascular^{74,75}. Quando a artéria descendente anterior esquerda foi ocluída em um experimento em ratos expostos à hipóxia crônica intermitente em comparação com ratos controle, os ratos expostos a ratos hipóxia crônica intermitente apresentaram menor tamanho de infarto do miocárdio e menos taquiarritmias⁷⁶. O efeito de condicionamento isquêmico é decorrente da neovascularização de vasos colaterais em resposta à isquemia de cardiomiócitos. Outro estudo em ratos descobriu que após a SCA, a densidade capilar aumentou 60% na zona peri-infarto e o VEGF aumentou 134%⁷⁷.

4.9 ATIVIDADE ELEVADA DE ANIDRASE CARBÔNICA

A anidrase carbônica compensa a acidose respiratória secundária à hipercapnia relacionada à apneia, regulando positivamente a reabsorção de bicarbonato no néfron proximal. A concentração arterial de bicarbonato está positivamente correlacionada com a gravidade da AOS, independentemente

da hipertensão^{78,79}. Em um estudo em pacientes com AOS, as reduções do IAH se correlacionaram com reduções nas concentrações de bicarbonato venoso. Os inibidores da anidrase carbônica perpetuam a acidose respiratória durante eventos de apneia, eliminando a capacidade compensatória dos rins de reabsorver bicarbonato. A acidemia persistente estimula o impulso respiratório para eliminar o excesso de dióxido de carbono, corrigindo assim o episódio de apneia e a hipercapnia⁷⁹. O estudo de Eskandari et al⁸⁰ sobre participantes com AOS mostrou que a acetazolamida – um inibidor da anidrase carbônica, que também funciona como um vasodilatador fraco por meio de canais de potássio ativados por cálcio – reduz o IAH e a PA com ou sem terapia concomitante com CPAP. Isto identifica os inibidores da anidrase carbônica como um potencial tratamento de primeira linha para AOS e hipertensão associada.

5. DIFERENTES TIPOS DE HIPERTENSÃO RELACIONADOS À AOS

Vários estudos epidemiológicos indicaram a existência de categorias especiais de hipertensão relacionadas com a AOS, sendo as mais comuns e clinicamente relevantes a hipertensão resistente, hipertensão noturna e hipertensão mascarada^{64,81}.

5.1 AOS E HIPERTENSÃO RESISTENTE

Definida como PA que permanece superior a 140/90 mm Hg apesar do tratamento com 3 classes diferentes de medicamentos anti-hipertensivos – incluindo diuréticos – em suas doses ideais, a hipertensão resistente é um efeito secundário comum da AOS^{82,83}. Calhoun et al⁸⁴, por exemplo, observaram que 90% dos pacientes do sexo masculino e 77% dos pacientes do sexo feminino com hipertensão resistente apresentavam AOS. Em outro estudo clínico conduzido por Ruttanaumpawan et al⁸⁵, foi relatado que a AOS estava associada a um risco aumentado de hipertensão resistente, com uma razão de chances ajustada de 1,025. Além disso, 2 estudos transversais indicaram a existência de uma relação dose-efeito entre a gravidade da AOS e o aumento da PA, assim como a quantidade de anti-hipertensivos utilizados para controlar a hipertensão^{86,87}.

Um estudo clínico também revelou que a AOS significativa estava independentemente associada à hipertrofia concêntrica em pacientes com hipertensão resistente, sugerindo que a AOS pode acelerar o remodelamento cardiovascular adverso em indivíduos com hipertensão resistente⁸⁸. Um número significativo de mecanismos contribui para a hipertensão resistente relacionada à AOS. Além dos efeitos fisiopatológicos da AOS, que podem levar à elevação da PA, considera-se que o hiperaldosteronismo primário também seja responsável por esses fenômenos⁶⁴.

Foi relatado que o hiperaldosteronismo primário é prevalente em pacientes com AOS e hipertensão resistente, como evidenciado pela descoberta de que os níveis de aldosterona na urina e no plasma são mais elevados nesta população^{89,90}. A retenção de sódio e água causada pelo

hiperaldosteronismo pode levar à sobrecarga de volume e elevação da PA, enquanto o edema parafaríngeo induzido pela retenção de líquidos poderia exacerbar a AOS e, assim, promover maior elevação da PA⁹⁰⁻⁹².

Estudos sugeriram que esse ciclo vicioso pode ser interrompido pelo tratamento com antagonistas da aldosterona e pela terapia com pressão positiva contínua nas vias aéreas. Porém, ensaios clínicos randomizados e controlados ainda são necessários para fornecer evidências sólidas de que essas modalidades terapêuticas ajudam a melhorar o controle da PA em indivíduos com hipertensão resistente. Além disso, também é clinicamente importante examinar os benefícios cardiovasculares dessas terapias^{93,94}.

5.2 AOS E HIPERTENSÃO NOTURNA

Um padrão de queda da PA ocorre quando há uma diminuição de mais de 10% na PA noturna em comparação com a diurna. A hipertensão noturna está presente quando há menos de 10% de redução (sem queda) na PA à noite ou quando a PA noturna é mais alta do que durante o dia. Vários estudos relataram que a hipertensão noturna gerou mais efeitos adversos ao sistema cardiovascular do que a hipertensão diurna^{95,96}. Também foi observado que a prevalência de hipertensão noturna é maior em indivíduos com AOS. O estudo de Loredó et al⁹⁴ identificou que cerca de 84% dos pacientes com AOS apresentavam hipertensão noturna. Dados do Wisconsin Sleep Cohort Study indicaram que havia uma relação dose-efeito entre a gravidade da AOS e o risco de elevação noturna da PA⁴⁸. O principal mecanismo que contribui para a elevação noturna da PA é a superativação simpática causada pela hipoxemia, despertares frequentes e privação de sono. O tratamento da AOS com terapia CPAP reverteu a elevação noturna da PA. É clinicamente importante o rastreio de AOS em pacientes com hipertensão não-dipping ou de difícil tratamento⁹³.

5.3 AOS E HIPERTENSÃO MASCARADA

Hipertensão mascarada é o termo usado para descrever a condição quando a PA medida no consultório está dentro da faixa alvo, mas a PA avaliada em casa ou por monitoramento ambulatorial de 24 horas está acima da faixa normal. Um estudo epidemiológico realizado por Baguet et al⁹⁸ mostrou que a incidência de hipertensão mascarada em indivíduos com AOS recém-diagnosticada foi de quase 30%. Outro estudo identificou que entre 61 participantes do sexo masculino, que foram considerados normotensos por uma avaliação clínica da PA, um terço tinha hipertensão mascarada e os pacientes com AOS tinham uma incidência maior da condição do que aqueles sem AOS. Esses dados sugerem uma associação potencial entre AOS e hipertensão mascarada⁹⁹. Porém, são necessários estudos prospectivos para reforçar esses achados e auxiliar na identificação de pacientes que apresentam risco aumentado de hipertensão mascarada incidente^{98,99}.

6. DIAGNÓSTICO

O diagnóstico e a gravidade da AOS se baseiam no índice IAH, que relata o número de eventos apneicos e/ou hipopneicos durante uma hora de sono¹⁰⁰. Os eventos apneicos obstruem >90% do fluxo aéreo intratorácico, enquanto os eventos hipopneicos obstruem >30-90% do fluxo aéreo intratorácico. Os 2 tipos de eventos duram pelo menos 10s e resultam em dessaturação de oxigênio de 3% ou mais. A AOS leve causa IAH de 5–14 eventos/h; enquanto a AOS moderada causa 15–29 eventos/h; e AOS grave causa >30 eventos/h^{101,102}.

A AOS deve ser suspeitada em pacientes com sonolência diurna, maus hábitos de sono, queixas de ronco do parceiro, obesidade, baixa qualidade de vida ou falha em atingir as metas de PA apesar da adesão à medicação anti-hipertensiva. Os principais fatores de risco para AOS são obesidade, sexo masculino e idade avançada. A obesidade confere o maior risco e a prevalência de AOS é a mais alta entre aqueles com IMC >35 kg/m². A obesidade também é reconhecida como um fator de risco para hipertensão. Os efeitos da AOS na hipertensão são semelhantes aos da obesidade na hipertensão, independentemente um do outro. Cada aumento no IMC em 1 kg/m² ou no IAH em 1 evento/h afeta de forma semelhante a PA^{103,104}.

Conforme mencionado, os esteroides sexuais femininos, progesterona e estrogênio, aumentam o impulso ventilatório, reduzindo assim o risco de AOS em mulheres em comparação com homens. O processo de envelhecimento também diminui a sensibilidade dos quimiorreceptores carotídeos e a eficiência da função pulmonar, além de desregular os circuitos neuronais respiratórios. Outras condições crônicas que aumentam o risco de AOS incluem doença renal terminal (DRT), insuficiência cardíaca congestiva (ICC), doença pulmonar crônica e anomalias craniofaciais. No contexto destes fatores de risco, a triagem clínica identifica os pacientes que devem ser testados para AOS¹⁰⁵.

6.1 PESQUISAS DE TRIAGEM

Os questionários utilizados para rastrear a AOS incluem a Epworth Sleep Scale, o questionário de Berlim e o questionário STOP-BANG^{106,107}. Mais popular, o questionário STOP-BANG corresponde a 8 questões subjetivas – ronco, cansaço, apneia observada – e objetivas – PA, IMC >35 kg/m², idade >50 anos, circunferência do pescoço >40 cm, sexo masculino. As sensibilidades diagnósticas da pesquisa em pacientes com IAH >5 eventos/h, >15 eventos/h e >30 eventos/h são 83,6%, 92,9% e 100%, respectivamente. Respostas afirmativas a cada uma das 8 questões recebem um ponto, e uma pontuação >3 merece um estudo formal do sono. Em todos os pacientes com AOS, a hipertensão concomitante e a adequação do tratamento da hipertensão devem ser investigadas. Isso é importante caso a pontuação do STOP-BANG for ≥ 5–8, o que está altamente correlacionada com AOS moderada a grave e hipertensão resistente¹⁰⁷.

6.2 POLISSONOGRAFIA

A polissonografia (PSG) laboratorial noturna é o padrão-ouro diagnóstico para o diagnóstico de AOS. Os estudos de PSG analisam mudanças de posição e movimentos corporais durante o sono, atividade de eletroencefalograma (EEG), frequência respiratória, qualidade da respiração, saturação de oxigênio, PA, movimento da parede torácica e frequência cardíaca. As prescrições de máquinas de pressão positiva contínua nas vias aéreas (CPAP), um dos pilares do tratamento da AOS, se baseiam nos dados adquiridos durante os estudos do sono. Apesar de sua utilidade, muitos fatores temporais, ambientais, de transporte e financeiros podem impedir os pacientes de irem ao centro do sono para estudo¹⁰⁸.

Embora a PSG continue a ser o padrão tradicional para o diagnóstico de AOS, os modernos testes de sono domiciliares (HBST) estão a aumentar em popularidade entre prescritores e pacientes. Os HBST são mais convenientes, menos invasivos e quase metade do custo da PSG e as sensibilidades diagnósticas entre os dois testes são estatisticamente iguais. Apesar disso, as prescrições de CPAP ocorrem com 15% mais frequência quando baseadas em estudos de PSG, o que confere custos de tratamento desnecessários e inconvenientes aos pacientes que de outra forma não necessitariam de terapia com CPAP com base na análise de HBST¹⁰⁸.

6.3 TAXA DE DESSATURAÇÃO DE OXIGÊNIO

A taxa de dessaturação de oxigênio identifica pacientes com AOS que apresentam maior risco de hipertensão, sendo um dado relativamente novo adquirido durante PSG ou HBST. É definida como a alteração na porcentagem de saturação de oxihemoglobina de pulso (SpO₂) por segundo após um evento apneico/hipopneico. Um ensaio clínico incluindo 102 pacientes com AOS grave identificou que RDOs rápidas se correlacionam com a gravidade da hipertensão essencial e da hipertensão r. O desenho do estudo definiu uma taxa de dessaturação de oxigênio rápida como qualquer valor acima da média para todos os 102 participantes, enquanto os valores de taxa de dessaturação de oxigênio lenta ficaram abaixo da média geral. Aqueles com taxas mais rápidas apresentaram PA sistólica mais elevada enquanto acordados e dormindo em comparação com aqueles com taxas mais lentas¹⁰⁹.

6.4 RELAÇÃO BIDIRECIONAL E DOSE-RESPOSTA

A AOS e a hipertensão existem em uma relação bidirecional, pois a presença de uma doença aumenta o risco da outra¹¹⁰. Os pacientes podem não ser diagnosticados com as 2 condições no momento da avaliação clínica, mas a descoberta de uma doença merece a investigação da outra. O estudo de Hsu et al¹¹¹ avaliou a prevalência de AOS em uma coorte de 215 pacientes com hipertensão preexistente, sendo 81,9% diagnosticados com novo início de AOS. Um estudo que utilizou PSG para observar os efeitos da hipertensão nas características do sono em 304 participantes, que não tinham diagnóstico

prévio de AOS, descobriu que a hipertensão estava associada à diminuição da eficiência do sono e da saturação média e mínima de oxigênio durante episódios de apneia, além de aumento do IAH e taxa de dessaturação de oxigênio, resultando em reduções na saturação de oxigênio em $\geq 4\%$ em relação ao valor basal¹¹². Um estudo com 4.500 pessoas com AOS identificou que AOS leve aumentou a probabilidade de ter hipertensão em 78% quando comparado a indivíduos controle sem AOS¹¹³.

7. MÉTODOS DE TRATAMENTO

7.1 PRESSÃO POSITIVA CONTÍNUA EM VIAS AÉREAS (CPAP)

Nas diretrizes de hipertensão ACC/AHA, a AOS é reconhecida como causa de 25 a 50% dos casos de hipertensão secundária. As diretrizes recomendam que pacientes com hipertensão resistente, ronco, sono interrompido, pausas respiratórias durante o sono e sonolência diurna sejam submetidos a triagem e tratamento de AOS. O CPAP é um tratamento eficaz para AOS e há evidências de sua eficácia na redução da PA, especialmente na hipertensão resistente^{114,115}, gravidade da AOS¹¹⁶ e sonolência diurna autorreferida¹¹⁷.

No entanto, os efeitos do CPAP na PA são geralmente modestos, uma vez que a maioria das revisões sistemáticas e meta-análises indiquem uma redução média da PA de apenas 2–3 mmHg^{118,119}. Além disso, a redução mediada pelo CPAP na PA sistólica noturna é maior do que a sua redução na PA sistólica diurna^{120,121}. Porém, esta evidência pode ter sido confundida pelo fato de vários estudos terem recrutado pacientes que tinham a PA controlada no início da avaliação^{122,123}. Isso é apoiado por uma meta-análise que mostra que, em comparação aos pacientes com PA controlada no início do estudo, aqueles com PA não controlada apresentaram uma redução maior na PA (4,14 mmHg) em resposta ao tratamento com CPAP¹²⁴. Além disso, a eficácia do CPAP para o controle da PA está relacionada à adesão ao CPAP, que geralmente é baixa¹²⁵.

Taxas de adesão ao CPAP de aproximadamente 5 a 5,5 horas/noite são necessárias para alcançar a redução da PA, especialmente para aqueles com fenótipos de AOS não sonolentos¹²⁶. Porém, estudos relataram baixas taxas de adesão, com apenas 30% a 80% dos pacientes com AOS tratados com CPAP usando o equipamento por mais de 4 horas/noite^{127,128}, embora a adesão é geralmente maior naqueles com AOS grave do que naqueles com AOS moderada ou leve. Devido ao efeito limitado do CPAP no controle da PA, o tratamento eficaz da hipertensão em pacientes com AOS depende de terapia farmacológica¹²⁸.

7.2 DISPOSITIVO DE AVANÇO MANDIBULAR (MAD)

O MAD é um tratamento alternativo para pacientes com AOS, que também se mostrou eficaz na redução da PA. Em uma meta-análise de 68 ECR que compararam CPAP e MAD com tratamento passivo ou ativo, o

tratamento com MAD mostrou uma redução na PA sistólica e na PA diastólica em comparação com o tratamento de controle passivo¹²⁴. MAD e CPAP também mostram eficácia semelhante na redução da PA em pacientes com AOS^{119,124}.

7.3 CIRURGIA DO SONO

Alterações cirúrgicas das vias aéreas superiores podem diminuir a PA em pacientes com AOS. Uma meta-análise de 26 estudos que avaliaram o efeito da cirurgia do sono na PA em adultos com AOS descobriu que a cirurgia do sono levou a uma redução significativa na PA sistólica e na PA diastólica de consultório. Esse estudo utilizou uma definição ampla para cirurgia do sono e incluiu estudos que utilizaram vários procedimentos, como procedimentos cirúrgicos nasais, uvulopalatofaringoplastia, suspensão do hioide, cirurgia da língua, cirurgia da base da língua, avanço maxilomandibular, traqueostomia, cirurgia multinível, estimulação das vias aéreas superiores, estimulação do nervo hipoglosso. Porém, a maioria dos estudos incluídos eram séries de casos e nenhum deles comparou o efeito de redução da PA da cirurgia com o efeito de redução da PA do CPAP ou MAD¹²⁹.

7.4 PERDA DE PESO

Existe uma forte associação entre AOS e obesidade. No entanto, poucos estudos compararam o efeito da perda de peso na redução da PA com os efeitos de outros métodos de tratamento da AOS na redução da PA. Uma forma de intervenção para perda de peso é a cirurgia bariátrica, que de acordo com dados de ECR realizado no Brasil, registrou que uma porcentagem maior de pacientes no grupo de cirurgia bariátrica (31%) do que no grupo de terapia médica atingiu a PA alvo em 3 anos de acompanhamento. O número de medicamentos para redução da PA foi menor no grupo de cirurgia bariátrica do que no grupo de terapia médica¹³⁰. Uma meta-análise de 5 estudos observacionais investigou o efeito de redução da PA da banda gástrica ou do by-pass gástrico em pacientes com AOS moderada a grave, registrando uma redução clinicamente significativa na PA sistólica na PA diastólica pós-operatória em comparação com PA sistólica e diastólica basal, respectivamente¹³¹.

A intervenção para perda de peso também pode ser alcançada usando uma abordagem farmacológica, como os agonistas do receptor do peptídeo 1 semelhante ao glucagon. Um ECR estudou o efeito da liraglutida na redução da PA em pacientes com diabetes mellitus tipo 2, AOS grave e em tratamento com CPAP. Um total de 90 pacientes foram recrutados. A PA sistólica basal de 24 horas no grupo liraglutida foi de 130 ± 12 mmHg e 132 ± 13 mmHg no grupo controle. Após 3 meses de tratamento, o grupo liraglutida alcançou uma redução significativamente maior na PA sistólica de 24 horas do que o grupo controle¹³².

REFERÊNCIAS

1. Qaseem A, Holty JEC, Owens DK, Dallas P, Starkey M, Shekelle P. Management of obstructive sleep apnea in adults: a clinical practice guideline from the American college of physicians. *Ann Intern Med.* 2013;159:471–83.
2. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, Cushman WC, Green LA, Izzo JL Jr, et al. Seventh report of the joint national committee on prevention, detection, evaluation, and treatment of high blood pressure. *Hypertension.* 2003;42:1206–52.
3. O'Connor GT, Caffo B, Newman AB, Quan SF, Rapoport DM, Redline S, et al. Prospective study of sleep-disordered breathing and hypertension: the sleep heart health study. *Am J Respir Crit Care Med.* 2009;179:1159–64.
4. Peppard PE, Young T, Barnet JH, Palta M, Hagen EW, Hla KM. Increased prevalence of sleep-disordered breathing in adults. *Am J Epidemiol.* 2013;177:1006–14.
5. Lin CM, Davidson TM, Ancoli-Israel S. Gender differences in obstructive sleep apnea and treatment implications. *Sleep Med Rev.* 2008;12:481–96.
6. Haas DC, Foster GL, Nieto FJ, Redline S, Resnick HE, Robbins JA, et al. Age-dependent associations between sleep-disordered breathing and hypertension: importance of discriminating between systolic/diastolic hypertension and isolated systolic hypertension in the Sleep Heart Health Study. *Circulation.* 2005;111:614–21.
7. Walia HK, Li H, Rueschman M, Bhatt DL, Patel SR, Quan SF, et al. Association of severe obstructive sleep apnea and elevated blood pressure despite antihypertensive medication use. *J Clin Sleep Med.* 2014;10:835–43.
8. Pasha K, Towhiduzzaman M, Manwar A, Jahan MU. Resistant hypertension—An update. *Mymensingh Med J.* 2015;24:434–43.
9. Mokhlesi B, Hagen EW, Finn LA, Hla KM, Carter JR, Peppard PE. Obstructive sleep apnoea during REM sleep and incident non-dipping of nocturnal blood pressure: a longitudinal analysis of the Wisconsin sleep cohort. *Thorax.* 2015;70:1062.
10. Carey RM, Calhoun DA, Bakris GL, Brook RD, Daugherty SL, Dennison-Himmelfarb CR, et al. Resistant hypertension: detection, evaluation, and management: a scientific statement from the American Heart Association. *Hypertension.* 2018;72:e53–90.
11. Acelajado MC, Hughes ZH, Oparil S, Calhoun DA. Treatment of resistant and refractory hypertension. *Circ Res.* 2019;124:1061–70.
12. Persell SD. Prevalence of resistant hypertension in the United States, 2003–2008. *Hypertension.* 2011;57:1076–80.
13. Egan BM, Zhao Y, Axon RN, Brzezinski WA, Ferdinand KC. Uncontrolled and apparent treatment resistant hypertension in the United States, 1988 to 2008. *Circulation.* 2011;124:1046–58.

14. Carey RM, Sakhuja S, Calhoun DA, Whelton PK, Muntner P. Prevalence of apparent treatment-resistant hypertension in the United States. *Hypertension*. 2019;73:424–31.
15. Naseem R, Adam AM, Khan F, Dossal A, Khan I, Khan A, et al. Prevalence and characteristics of resistant hypertensive patients in an Asian population. *Indian Heart J*. 2017;69:442–6.
16. Muxfeldt ES, Margallo VS, Guimarães GM, Salles GF. Prevalence and associated factors of obstructive sleep apnea in patients with resistant hypertension. *Am J Hypertens*. 2014;27:1069–78.
17. Logan AG, Perlikowski SM, Mente A, Tisler A, Tkacova R, Niroumand M, et al. High prevalence of unrecognized sleep apnea in drug-resistant hypertension. *J Hypertens*. 2001;19:2271–7.
18. Calhoun DA, Nishizaka MK, Zaman MA, Harding SM. Aldosterone excretion among subjects with resistant hypertension and symptoms of sleep apnea. *Chest*. 2004;125:112–7.
19. Gonçalves SC, Martinez D, Gus M, de Abreu-Silva EO, Bertoluci C, Dutra I, et al. Obstructive sleep apnea and resistant hypertension: a case-control study. *Chest*. 2007;132:1858–62.
20. Lavie P, Herer P, Hoffstein V. Obstructive sleep apnoea syndrome as a risk factor for hypertension: population study. *BMJ*. 2000;320:479–82.
21. Muxfeldt ES, Margallo V, Costa LM, Guimarães G, Cavalcante AH, Azevedo JC, et al. Effects of continuous positive airway pressure treatment on clinic and ambulatory blood pressures in patients with obstructive sleep apnea and resistant hypertension: a randomized controlled trial. *Hypertension*. 2015;65:736–42.
22. Thunström E, Manhem K, Rosengren A, Peker Y. Blood pressure response to losartan and continuous positive airway pressure in hypertension and obstructive sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med*. 2016;193:310–20.
23. Dempsey JA, Veasey SC, Morgan BJ, O'Donnell CP. Pathophysiology of sleep apnea. *Physiol Rev*. 2010;90:47–112.
24. Nieto FJ, Young TB, Lind BK, Shahar E, Samet JM, Redline S, et al. Association of sleep-disordered breathing, sleep apnea, and hypertension in a large community-based study. *JAMA*. 2000;283:1829–36.
25. Appleton SL, Vakulin A, Martin SA, Lang CJ, Wittert GA, Taylor AW, et al. Hypertension is associated with undiagnosed OSA during rapid eye movement sleep. *Chest*. 2016;150:495–505.
26. Sleep-related breathing disorders in adults: recommendations for syndrome definition and measurement techniques in clinical research. The Report of an American Academy of Sleep Medicine Task Force. *Sleep* 1999; 22: 667–689.
27. Ryan CM, Bradley TD. Pathogenesis of obstructive sleep apnea. *J Appl Physiol* 2005; 99: 2440–2450.
28. Li KK, Kushida C, Powell NB, Riley RW, Guilleminault C. Obstructive sleep apnea

syndrome: a comparison between Far-East Asian and white men. *Laryngoscope* 2000;110: 1689–1693.

29. Young T, Skatrud J, Peppard PE. Risk factors for obstructive sleep apnea in adults.

JAMA 2004; 291: 2013–2016.

30. Peppard PE, Young T, Palta M, Dempsey J, Skatrud J. Longitudinal study of moderate weight change and sleep-disordered breathing. *JAMA* 2000; 284: 3015–3021.

31. Buxbaum SG, Elston RC, Tishler PV, Redline S. Genetics of the apnea hypopnea index in Caucasians and African Americans: I. Segregation analysis. *Genet Epidemiol* 2002; 22: 243–253.

32. Parati G, Lombardi C, Hedner J, Bonsignore MR, Grote L, Tkacova R, Levy P, Riha R, Bassetti C, Narkiewicz K, Mancia G, McNicholas WT. Position paper on the management of patients with obstructive sleep apnea and hypertension: joint recommendations by the European Society of Hypertension, by the European Respiratory Society and by the members of European COST (COoperation in Scientific and Technological research) ACTION B26 on obstructive sleep apnea. *J Hypertens* 2012; 30: 633–646.

33. Somers VK, Dyken ME, Clary MP, Abboud FM. Sympathetic neural mechanisms in obstructive sleep apnea. *J Clin Invest* 1995; 96: 1897–1904.

34. Konecny T, Kara T, Somers VK. Obstructive sleep apnea and hypertension: an update. *Hypertension* 2014; 63: 203–209.

35. Niroumand M, Kuperstein R, Sasson Z, Hanly PJ. Impact of obstructive sleep apnea on left ventricular mass and diastolic function. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 163: 1632–1636.

36. Kato M, Roberts-Thomson P, Phillips BG, Haynes WG, Winnicki M, Accurso V, Somers VK. Impairment of endothelium-dependent vasodilation of resistance vessels in patients with obstructive sleep apnea. *Circulation* 2000; 102: 2607–2610.

37. McNicholas WT. Obstructive sleep apnea and inflammation. *Prog Cardiovasc Dis* 2009; 51: 392–399.

38. Tkacova R, Rankin F, Fitzgerald FS, Floras JS, Bradley TD. Effects of continuous positive airway pressure on obstructive sleep apnea and left ventricular afterload in patients with heart failure. *Circulation* 1998; 98: 2269–2275.

39. Stoohs R, Guilleminault C. Cardiovascular changes associated with obstructive sleep apnea syndrome. *J Appl Physiol* (1985) 1992; 72: 583–589.

40. Konecny T, Kara T, Somers VK. Obstructive sleep apnea and hypertension: an update. *Hypertension*. 2014;63(2):203–9.

41. Dempsey JA, Veasey SC, Morgan BJ, O'Donnell CP. Pathophysiology of sleep apnea. *Physiol Rev*. 2010;90(1):47–112.

42. Chouchou F, Pichot V, Pépin JL, Tamisier R, Celle S, Maudoux D, et al. Sympathetic overactivity due to sleep fragmentation is associated with elevated diurnal systolic blood pressure in healthy elderly subjects: the PROOF-SYNAPSE study. *Eur Heart J*. 2013;34(28):2122–31.

43. Monahan KD, Leuenberger UA, Ray CA. Effect of repetitive hypoxic apnoeas on baroreflex function in humans. *J Physiol*. 2006;574(Pt 2):605–13.
44. Zhang J, Ma RC, Kong AP, So WY, Li AM, Lam SP, et al. Relationship of sleep quantity and quality with 24-hour urinary catecholamines and salivary awakening cortisol in healthy middleaged adults. *Sleep*. 2011;34(2):225–33.
45. Narkiewicz K, Montano N, Cogliati C, Van de Borne PJ, Dyken ME, Somers VK. Altered cardiovascular variability in obstructive sleep apnea. *Circulation*. 1998;98:1071–7.
46. Venkataraman S, Vungarala S, Covassin N, Somers VK. Sleep apnea, hypertension and the sympathetic nervous system in the adult population. *J Clin Med*. 2020;9(2):591.
47. Mokros Ł, Kuczyński W, Franczak Ł, Białasiewicz P. Morning diastolic blood pressure may be independently associated with severity of obstructive sleep apnea in nonhypertensive patients: a cross-sectional study. *J Clin Sleep Med*. 2017;13(7):905–10.
48. Hla KM, Young T, Finn L, Peppard PE, Szklo-Coxe M, Stubbs M. Longitudinal association of sleep-disordered breathing and nondipping of nocturnal blood pressure in the Wisconsin sleep cohort study. *Sleep*. 2008;31(6):795–800.
49. Wang J, Yu W, Gao M, Zhang F, Gu C, Yu Y, et al. Impact of obstructive sleep apnea syndrome on endothelial function, arterial stiffening, and serum inflammatory markers: an updated meta-analysis and metaregression of 18 studies. *J Am Heart Assoc*. 2015;4(11): e002454.
50. Hoyos CM, Melehan KL, Liu PY, Grunstein RR, Phillips CL. Does obstructive sleep apnea cause endothelial dysfunction? A critical review of the literature. *Sleep Med Rev*. 2015;20:15–26.
51. Köklü E, Yüksel İÖ, Arslan Ş, Bayar N, Köklü F, Erkal Z, et al. Effects of carotid stenting on nocturnal nondipping phenomenon. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2015;24(9):2102–9.
52. Genta-Pereira DC, Furlan SF, Omote DQ, Giorgi DMA, Bortolotto LA, Lorenzi-Filho G, Drager LF. Nondipping blood pressure patterns predict obstructive sleep apnea in patients undergoing ambulatory blood pressure monitoring. *Hypertension*. 2018;72(4):979–85.
53. Peppard PE, Young T, Barnet JH, Palta M, Hagen EW, Hla KM. Increased prevalence of sleep-disordered breathing in adults. *Am J Epidemiol*. 2013;177(9):1006–14.
54. Behan M, Wenninger JM. Sex steroidal hormones and respiratory control. *Respir Physiol Neurobiol*. 2008;164(1–2):213–21.
55. Galvan T, Camuso J, Sullivan K, Kim S, White D, Redline S, et al. Association of estradiol with sleep apnea in depressed perimenopausal and postmenopausal women: a preliminary study. *Menopause*. 2017;24(1):112–7.
56. Cooke PS, Nanjappa MK, Ko C, Prins GS, Hess RA. Estrogens in Male Physiology. *Physiol Rev*. 2017;97(3):995–1043.

57. Zabka AG, Mitchell GS, Behan M. Conversion from testosterone to estradiol is required to modulate respiratory long-term facilitation in male rats. *J Physiol*. 2006;576(3):903–12.
58. Mashaqi S, Gozal D. Obstructive sleep apnea and systemic hypertension: gut dysbiosis as the mediator? *J Clin Sleep Med*. 2019;15(10):1517–27.
59. Liu J, Li T, Wu H, Shi H, Bai J, Zhao W, et al. Lactobacillus rhamnosus GG strain mitigated the development of obstructive sleep apnea-induced hypertension in a high salt diet via regulating TMAO level and CD4+ T cell induced-type I inflammation. *Biomed Pharmacother*. 2019;112: 108580.
60. Ganesh BP, Nelson JW, Eskew JR, Ganesan A, Ajami NJ, Petrosino JF, et al. Prebiotics, probiotics, and acetate supplementation prevent hypertension in a model of obstructive sleep apnea. *Hypertension*. 2018;72(5):1141–50.
61. Wang J, Yu W, Gao M, Zhang F, Gu C, Yu Y, et al. Impact of obstructive sleep apnea syndrome on endothelial function, arterial stiffening, and serum inflammatory markers: an updated meta-analysis and metaregression of 18 studies. *J Am Heart Assoc*. 2015;4(11): e0024
62. Martinez CA, Kerr B, Jin C, Cistulli PA, Cook KM. Obstructive sleep apnea activates HIF-1 in a hypoxia dose-dependent manner in HCT116 colorectal carcinoma cells. *Int J Mol Sci*. 2019;20(2):445.
63. Nadeem R, Molnar J, Madbouly EM, Nida M, Aggarwal S, Sajid H, et al. Serum inflammatory markers in obstructive sleep apnea: a meta-analysis. *J Clin Sleep Med*. 2013;9(10):1003–12.
64. Pratt-Ubunama MN, Nishizaka MK, Boedefeld RL, Cofield SS, Harding SM, Calhoun DA. Plasma aldosterone is related to severity of obstructive sleep apnea in subjects with resistant hypertension. *Chest*. 2007;131(2):453–9.
65. Goodfriend TL, Calhoun DA. Resistant hypertension, obesity, sleep apnea, and aldosterone: theory and therapy. *Hypertens*. 2004;43(3):518–24.
66. Barbot M, Ceccato F, Scaroni C. The pathophysiology and treatment of hypertension in patients with Cushing's syndrome. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2019;10:321.
67. Tang SCW, Lam B, Ku PP, Leung WS, Chu CM, Ho YW, et al. Alleviation of sleep apnea in patients with chronic renal failure by nocturnal cycloer-assisted peritoneal dialysis compared with conventional continuous ambulatory peritoneal dialysis. *J Am Soc Nephrol*. 2006;17(9):2607–16.
68. Thunström E, Manhem K, Yucel-Lindberg T, Rosengren A, Lindberg C, Peker Y. Neuroendocrine and inflammatory responses to losartan and continuous positive airway pressure in patients with hypertension and obstructive sleep apnea. A randomized controlled trial. *Ann Am Thorac Soc*. 2016 Nov;13(11):2002–2011.
69. Varughese A, Nimkevych O, Uwaifo G. Hypercortisolism in obesity-associated hypertension. *Curr Hypertens Rep*. 2014;16(7):1–10.

70. Sert-Kuniyoshi F, Pusalavidyasagar S, Singh P, Somers V. Cardiovascular consequences of obstructive sleep apnoea. *Indian J Med Res.* 2010;131:196–205.
71. Kuniyoshi FH, Garcia-Touchard A, Gami AS, Romero-Corral A, Van der Walt C, Pusalavidyasagar S, et al. Day-night variation of acute myocardial infarction in obstructive sleep apnea. *J Am Coll Cardiol.* 2008;52:343–6.
72. Cuspidi C, Tadic M, Sala C, Gherbesi E, Grassi G, Mancina G. Targeting concentric left ventricular hypertrophy in obstructive sleep apnea syndrome. A meta-analysis of echocardiographic studies. *Am J Hypertens.* 2020;33(4):310–15.
73. Korcarz CE, Peppard PE, Young TB, Chapman CB, Hla KM, Barnet JH, et al. Effects of obstructive sleep apnea and obesity on cardiac remodeling: the Wisconsin sleep cohort study. *Sleep.* 2016;39(6):1187–95.
74. Hla KM, Young T, Hagen EW, Stein JH, Finn LA, Nieto FJ, et al. Coronary heart disease incidence in sleep disordered breathing: the Wisconsin sleep cohort study. *Sleep.* 2015;38(5):677–84.
75. Ozeke O, Ozer C, Gungor M, Celenk MK, Dincer H, Ilcin G. Chronic intermittent hypoxia caused by obstructive sleep apnea may play an important role in explaining the morbidity-mortality paradox of obesity. *Med Hypotheses.* 2011;76:61–3.
76. Neckar J, Ostadal B, Kolar F. Myocardial infarct size-limiting effect of chronic hypoxia persists for five weeks of normoxic recovery. *Physiol Res.* 2004;53:621–8.
77. Xu WQ, Yu Z, Xie Y, Huang GQ, Shu XH, Zhu Y, et al. Therapeutic effect of intermittent hypobaric hypoxia on myocardial infarction in rats. *Basic Res Cardiol.* 2011;106:329–42.
78. Eskandari D, Zou D, Grote L, Schneider H, Penzel T, Hedner J. Independent associations between arterial bicarbonate, apnea severity and hypertension in obstructive sleep apnea. *Respir Res.* 2017;18(1):1–9.
79. Hoff E, Zou D, Schiza S, Demir Y, Grote L, Bouloukaki I, et al. Carbonic anhydrase, obstructive sleep apnea and hypertension: effects of intervention. *J Sleep Res.* 2020;29(2).
80. Eskandari D, Zou D, Grote L, Hoff E, Hedner J. Acetazolamide reduces blood pressure and sleep-disordered breathing in patients with hypertension and obstructive sleep apnea: a randomized controlled trial. *J Clin Sleep Med.* 2018;14(3):309–17.
81. Shirasaki O, Yamashita S, Kawara S, Tagami K, Ishikawa J, Shimada K, Kario K. A new technique for detecting sleep apnea-related 'midnight' surge of blood pressure. *Hypertens Res* 2006; 29: 695–702.
82. Pimenta E, Calhoun DA. Resistant hypertension: incidence, prevalence, and prognosis. *Circulation* 2012; 125: 1594–1596.
83. Parati G, Ochoa JE, Bilo G, Mattaliano P, Salvi P, Kario K, Lombardi C. Obstructive sleep apnea syndrome as a cause of resistant hypertension. *Hypertens Res* 2014; 37: 601–613.

84. Calhoun DA, Nishizaka MK, Zaman MA, Harding SM. Aldosterone excretion among subjects with resistant hypertension and symptoms of sleep apnea. *Chest* 2004; 125: 112–117.
85. Ruttanaumpawan P, Nopmaneejumruslers C, Logan AG, Lazarescu A, Qian I, Bradley TD. Association between refractory hypertension and obstructive sleep apnea. *J Hypertens* 2009; 27: 1439–1445.
86. Lavie P, Hoffstein V. Sleep apnea syndrome: a possible contributing factor to resistant. *Sleep* 2001; 24: 721–725.
87. Grote L, Hedner J, Peter JH. Sleep-related breathing disorder is an independent risk factor for uncontrolled hypertension. *J Hypertens* 2000; 18: 679–685.
88. Dobrowolski P, Prejbisz A, Klisiewicz A, Florczak E, Rybicka J, Januszewicz A, Hoffman P. Determinants of concentric left ventricular hypertrophy in patients with resistant hypertension: RESIST-POL study. *Hypertens Res* 2015; 38: 545–550.
89. Gonzaga CC, Gaddam KK, Ahmed MI, Pimenta E, Thomas SJ, Harding SM, Oparil S, Cofield SS, Calhoun DA. Severity of obstructive sleep apnea is related to aldosterone status in subjects with resistant hypertension. *J Clin Sleep Med* 2010; 6: 363–368.
90. Gaddam KK, Nishizaka MK, Pratt-Ubunama MN, Pimenta E, Aban I, Oparil S, Calhoun DA. Characterization of resistant hypertension: association between resistant hypertension, aldosterone, and persistent intravascular volume expansion. *Arch Intern Med* 2008; 168: 1159–1164.
91. Friedman O, Bradley TD, Logan AG. Influence of lower body positive pressure on upper airway cross-sectional area in drug-resistant hypertension. *Hypertension* 2013; 61: 240–245.
92. Friedman O, Bradley TD, Chan CT, Parkes R, Logan AG. Relationship between overnight rostral fluid shift and obstructive sleep apnea in drug-resistant hypertension. *Hypertension* 2010; 56: 1077–1082.
93. Martinez-Garcia MA, Capote F, Campos-Rodriguez F, Lloberes P, de Atauri MJD, Somoza M, Masa JF, Gonzalez M, Sacristan L, Barbe F, Duran-Cantolla J, Aizpuru F, Manas E, Barreiro B, Mosteiro M, Cebrian JJ, de la Pena M, Garcia-Rio F, Maimo A, Zapater J, Hernandez C, Grau SN, Montserrat JM. Effect of CPAP on blood pressure in patients with obstructive sleep apnea and resistant hypertension: the HIPARCO randomized clinical trial. *JAMA* 2013; 310: 2407–2415.
94. Gaddam K, Pimenta E, Thomas SJ, Cofield SS, Oparil S, Harding SM, Calhoun DA. Spironolactone reduces severity of obstructive sleep apnoea in patients with resistant hypertension: a preliminary report. *J Hum Hypertens* 2010; 24: 532–537.
95. Boggia J, Li Y, Thijs L, Hansen TW, Kikuya M, Bjorklund-Bodegard K, Richart T, Ohkubo T, Kuznetsova T, Torp-Pedersen C, Lind L, Ibsen H, Imai Y, Wang J, Sandoya E, O'Brien E, Staessen JA. Prognostic accuracy of day versus night ambulatory blood pressure: a cohort study. *Lancet* 2007; 370: 1219–1229.

96. Hoshida S, Kario K, Hoshida Y, Umeda Y, Hashimoto T, Kunii O, Ojima T, Shimada K. Associations between nondipping of nocturnal blood pressure decrease and cardiovascular target organ damage in strictly selected community-dwelling normotensives. *Am J Hypertens* 2003; 16: 434–438.
97. Loredó JS, Ancoli-Israel S, Dimsdale JE. Sleep quality and blood pressure dipping in obstructive sleep apnea. *Am J Hypertens* 2001; 14: 887–892.
98. Baguet JP, Levy P, Barone-Rochette G, Tamisier R, Pierre H, Peeters M, Mallion JM, Pepin JL. Masked hypertension in obstructive sleep apnea syndrome. *J Hypertens* 2008; 26: 885–892.
99. Drager LF, Diegues-Silva L, Diniz PM, Bortolotto LA, Pedrosa RP, Couto RB, Marcondes B, Giorgi DM, Lorenzi-Filho G, Krieger EM. Obstructive sleep apnea, masked hypertension, and arterial stiffness in men. *Am J Hypertens* 2010; 23: 249–254.
100. Osman AM, Carter SG, Carberry JC, Eckert DJ. Obstructive sleep apnea: current perspectives. *Nat Sci Sleep*. 2018;10:21–34.
101. Berry RB, Budhiraja R, Gottlieb DJ, Gozal D, Iber C, Kapur VK, et al. Rules for scoring respiratory events in sleep: update of the 2007 AASM manual for the scoring of sleep and associated events. Deliberations of the sleep apnea definitions task force of the American academy of sleep medicine. *J Clin Sleep Med*. 2012;8(5):597–619.
102. Laratta CR, Ayas NT, Povitz M, Pendharkar SR. Diagnosis and treatment of obstructive sleep apnea in adults. *CMAJ*. 2017;189(48):E1481–8.
103. Lopez PP, Stefan B, Schulman CI, Byers PM. Prevalence of sleep apnea in morbidly obese patients who presented for weight loss surgery evaluation: more evidence for routine screening for obstructive sleep apnea before weight loss surgery. *Am Surg*. 2008;74(9):834–8.
104. Mokros Ł, Kuczyński W, Franczak Ł, Białasiewicz P. Morning diastolic blood pressure may be independently associated with severity of obstructive sleep apnea in nonhypertensive patients: a cross-sectional study. *J Clin Sleep Med*. 2017;13(7):905–10.
105. Behan M, Wenninger JM. Sex steroidal hormones and respiratory control. *Respir Physiol Neurobiol*. 2008;164(1–2):213–21.
106. Chung F, Yegneswaran B, Liao P, Chung SA, Vairavanathan S, Islam S, et al. STOP questionnaire: a tool to screen patients for obstructive sleep apnea. *Anesth*. 2008;108(5):812–21.
107. Chung F, Subramanyam R, Liao P, Sasaki E, Shapiro C, Sun Y. High STOP-BANG score indicates a high probability of obstructive sleep apnoea. *Surv of Anesthesiol* 2012;56(6).
108. Corral J, Sánchez-Quiroga MÁ, Carmona-Bernal C, Sánchez-Armengol Á, de la Torre AS, Durán-Cantolla J, et al. Conventional polysomnography is not necessary for the management of most patients with suspected obstructive sleep apnea. Noninferiority, randomized controlled trial. *Am J Respir Crit Care Med*. 2017;196(9):1181–90.
109. Wang N, Meng Z, Ding N, Chen W, Zhang X, Huang M, et al. Oxygen desaturation rate as a novel intermittent hypoxemia parameter in severe

obstructive sleep apnea is strongly associated with hypertension. *J Clin Sleep Med.* 2020;16(7):1055–62.

110. Jhamb M, Unruh M. Bidirectional relationship of hypertension with obstructive sleep apnea. *Curr Opin Pulm Med.* 2014;20(6):558–64.

111. Hsu HC, Chen NH, Ho WJ, Lin MH. Factors associated with undiagnosed obstructive sleep apnoea among hypertensive patients: a multisite cross-sectional survey study in Taiwan. *J Clin Nurs.* 2018;27(9–10):1901–12.

112. Martynowicz H, Skomro R, Gać P, Mazur G, Porębska I, Bryłka A, et al. The influence of hypertension on daytime sleepiness in obstructive sleep apnea. *J Am Soc Hypertens.* 2017;11(5):295–302.

113. Bouloukaki I, Grote L, McNicholas WT, Hedner J, Verbraecken J, Parati G, et al. Mild obstructive sleep apnea increases hypertension risk, challenging traditional severity classification. *J Clin Sleep Med.* 2020;16(6):889–898.

114. Gottlieb DJ, et al. CPAP versus oxygen in obstructive sleep apnea. *N Engl J Med* 2014;370(24):2276–85.

115. Pedrosa RP, et al. Effects of OSA treatment on BP in patients with resistant hypertension: a randomized trial. *Chest* 2013;144(5):1487–94.

116. Gay P, et al. Evaluation of positive airway pressure treatment for sleep related breathing disorders in adults. *Sleep* 2006;29(3):381–401.

117. Kushida CA, et al. Practice parameters for the use of continuous and bilevel positive airway pressure devices to treat adult patients with sleep-related breathing disorders. *Sleep* 2006;29(3):375–80.

118. Duran-Cantolla J, et al. Continuous positive airway pressure as treatment for systemic hypertension in people with obstructive sleep apnoea: randomised controlled trial. *BMJ* 2010;341:c5991.

119. Bratton DJ, et al. CPAP vs mandibular advancement devices and blood pressure in patients with obstructive sleep apnea: a systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2015;314(21):2280–93.

120. Hu X, et al. The role of continuous positive airway pressure in blood pressure control for patients with obstructive sleep apnea and hypertension: a meta-analysis of randomized controlled trials. *J Clin Hypertens* 2015;17(3):215–22.

121. Martinez-Garcia MA, et al. Effect of CPAP on blood pressure in patients with obstructive sleep apnea and resistant hypertension: the HIPARCO randomized clinical trial. *JAMA* 2013;310(22):2407–15.

122. Posadas T, et al. Obstructive sleep apnea and arterial hypertension: implications of treatment adherence. *Curr Hypertens Rep* 2020;22(2):12.

123. Faccenda JF, et al. Randomized placebo-controlled trial of continuous positive airway pressure on blood pressure in the sleep apnea-hypopnea syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;163(2):344–8.

124. Pengo MF, et al. Obstructive sleep apnoea treatment and blood pressure: which phenotypes predict a response? A systematic review and meta-analysis. *Eur Respir J* 2020;55(5):1901945.

125. Rotenberg BW, Murariu D, Pang KP. Trends in CPAP adherence over twenty years of data collection: a flattened curve. *J Otolaryngol Head Neck Surg* 2016;45(1):43.
126. Barbe F, et al. Long-term effect of continuous positive airway pressure in hypertensive patients with sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med* 2010;181(7): 718–26.
127. Campos-Rodriguez F, et al. Long-term continuous positive airway pressure compliance in females with obstructive sleep apnoea. *Eur Respir J* 2013;42(5): 1255–62.
128. Baratta F, et al. Long-term prediction of adherence to continuous positive air pressure therapy for the treatment of moderate/severe obstructive sleep apnea syndrome. *Sleep Med* 2018;43:66–70.
129. Kang KT, et al. Effect of sleep surgery on blood pressure in adults with obstructive sleep apnea: a systematic review and meta-analysis. *Sleep Med Rev* 2022;62: 101590.
130. Schiavon CA, et al. Three-year outcomes of bariatric surgery in patients with obesity and hypertension: a randomized clinical trial. *Ann Intern Med* 2020;173 (9):685–93.
131. Kent D, et al. Referral of adults with obstructive sleep apnea for surgical consultation: an American academy of sleep medicine systematic review, metaanalysis, and GRADE assessment. *J Clin Sleep Med* 2021;17(12):2507–31.
132. Jiang W, et al. Efficacy and safety of liraglutide in patients with type 2 diabetes mellitus and severe obstructive sleep apnea. *Sleep Breath* 2022.

CAPÍTULO 8

DERRAME PERICÁRDICO: UMA ANÁLISE ATUALIZADA DAS ESTRATÉGIAS DE DIAGNÓSTICO E TRATAMENTO

Alex Fófano da Rocha;
Ana Carolina do Amaral Santos de Carvalho Rocha;
Éric Sanders Gomes;
Gabriela Tocantins Tepedino;
Grazielle Buzelli Teixeira;
Gustavo Catizani Faria Oliveira;
Leonardo Gomes Carneiro;
Nathalia Trombini Belarmino Calleri
Flávio Augusto de Almeida Rangel.

RESUMO

O derrame pericárdico (DP) é uma condição caracterizada pelo acúmulo anormal de fluido no espaço pericárdico, a cavidade entre as camadas do pericárdio que envolvem o coração. Pode ser causado por uma variedade de condições, incluindo infecções virais, inflamação, malignidades, insuficiência cardíaca congestiva, trauma e doenças autoimunes. Os sintomas podem variar desde desconforto torácico até insuficiência cardíaca aguda, dependendo do volume e da velocidade de acumulação do fluido. O diagnóstico geralmente envolve uma combinação de história clínica, exame físico e exames complementares, como ecocardiografia, radiografia torácica, tomografia computadorizada e ressonância magnética cardíaca. O ecocardiograma é considerado o método mais sensível e específico para identificar e quantificar o derrame pericárdico, permitindo a avaliação da gravidade e das possíveis complicações, como tamponamento cardíaco. O tratamento depende da causa subjacente e da gravidade dos sintomas. Em casos leves a moderados, pode-se optar por uma abordagem conservadora, com repouso e acompanhamento clínico regular. No entanto, em casos mais graves ou sintomáticos, pode ser necessária a drenagem pericárdica por meio de pericardiocentese, um procedimento minimamente invasivo que envolve a inserção de uma agulha ou cateter no espaço pericárdico para remover o fluido excessivo. O prognóstico varia de acordo com a causa subjacente, da gravidade dos sintomas e da prontidão do diagnóstico e tratamento. Complicações potenciais incluem tamponamento cardíaco, pericardite constrictiva e recorrência do derrame. Por isso, uma abordagem multidisciplinar e uma vigilância clínica adequada são essenciais para garantir

um manejo eficaz e uma melhor qualidade de vida para os pacientes afetados por essa condição.

Palavras-chave: Pericardite. Pericárdio. Derrame Pericárdico. Tamponamento Cardíaco. Ecocardiografia.

1. ESTRUTURA E FUNÇÃO DO PERICARDIO

O pericárdio envolve o coração, sendo formado por uma camada externa, ou fibrosa, e uma camada interna, ou serosa. O pericárdio seroso é composto por uma camada visceral e uma camada parietal. A serosa visceral cobre a superfície do coração e a base dos grandes vasos. Essa camada serosa mais interna também é chamada de epicárdio ou pericárdio visceral. A camada parietal da serosa é adjacente ao pericárdio fibroso e, coletivamente, essas 2 estruturas compõem o pericárdio parietal¹.

Normalmente, o espaço entre o epicárdio e o pericárdio parietal contém de 10 a 50 mL de ultrafiltrado plasmático. Este fluido transudativo se origina principalmente dos capilares epicárdicos e é eliminado pelos vasos linfáticos dentro do pericárdio parietal². O pericárdio tem ligações ao esterno anteriormente, à pleura parietal lateralmente, ao diafragma inferiormente e aos brônquios principais, esôfago e aorta descendente posteriormente³. A função do pericárdio é proteger o coração e reduzir o atrito entre o batimento cardíaco e as estruturas adjacentes. Além disso, ajuda a preservar o tamanho e a geometria da câmara cardíaca, ao mesmo tempo que serve como barreira mecânica à infecção¹.

A presença de um pericárdio preservado auxilia no estabelecimento de uma relação pressão-volume diastólica final normal do ventrículo direito (complacência), o que evita a expansão excessiva do ventrículo direito (VD) em resposta à carga de volume. Foi observada uma redução na função sistólica do VD durante a cirurgia cardíaca no momento da abertura do pericárdio, o que sugere que o suporte pericárdico desempenha um papel importante na manutenção do desempenho sistólico do VD⁴.

Como uma bainha que envolve o coração, o pericárdio influencia as pressões de enchimento do VD e o ventrículo esquerdo (VE) e facilita a interdependência ventricular. Os estados de doença pericárdica podem ser causados pela inflamação das camadas que cobrem o coração, capaz de prejudicar a depuração normal do ultrafiltrado e levar à acumulação anormal de líquido no espaço pericárdico. Os sinais e sintomas da doença pericárdica variam de acordo com o acúmulo de derrames em desenvolvimento e se o enchimento cardíaco é prejudicado pela constrição pericárdica².

2. DEFEITOS PERICÁRDICOS CONGÊNITOS E ADQUIRIDOS

O pericárdio não é essencial para a sobrevivência. Na realidade, ele pode estar ausente congenitamente ou ser removido cirurgicamente como parte de uma estratégia de tratamento. A ausência congênita do pericárdio é uma anomalia rara que pode envolver sua ausência completa ou parcial. A

maioria dos estudos de autópsia identificou ausência completa e defeitos parciais do lado esquerdo como mais comuns do que defeitos isolados do lado direito. A maioria dos casos é clinicamente silenciosa, mas há risco de estrangulamento cardíaco por meio de um defeito parcial do lado esquerdo, o que pode resultar em morte cardíaca súbita⁵.

Hérnia do apêndice atrial esquerdo e do ápice do VE foi relatada com isquemia regional associada. Para pacientes sintomáticos ou com hérnia óbvia, a intervenção cirúrgica é necessária. O diagnóstico dessa anomalia pode ser realizado por um impulso apical deslocado lateralmente e por achados característicos na ecocardiografia, incluindo dilatação do VD, aumento da mobilidade do coração, orientação posterior do ápice, átrios alongados com ventrículos em forma de lágrima e regurgitação tricúspide devido à dilatação anular^{5,6}.

A tomografia computadorizada (TC) e a ressonância magnética cardíaca (RMC) oferecem uma avaliação mais abrangente, e cada modalidade pode identificar a ausência da camada pericárdica e outros achados, como interposição de tecido pulmonar em locais normalmente cobertos por pericárdio^{5,6}. Defeitos adquiridos no pericárdio também apresentam risco de potencial hérnia cardíaca. Um relato de caso descreve parada cardíaca em um paciente ao final de um procedimento de pneumonectomia esquerda. A toracotomia de emergência revelou herniação do coração para a cavidade torácica esquerda, e, somente após a redução da herniação, a circulação espontânea foi restaurada. A suspeita para esse diagnóstico deve ser mantida para implementação de terapia cirúrgica imediata⁷.

3. DIAGNÓSTICO DE PERICARDITE

A pericardite é responsável por cerca de 5% das avaliações de dor torácica no pronto-socorro que não são atribuíveis ao infarto do miocárdio^{8,9}. Embora a etiologia da pericardite seja frequentemente idiopática, estabelecer a causa como infecciosa ou não infecciosa ajuda a orientar a terapia. As causas infecciosas da doença pericárdica incluem etiologias virais, bacterianas e fúngicas. Nos países em desenvolvimento, a tuberculose é a causa mais comum de pericardite e a quimioterapia antituberculose melhora significativamente a sobrevivência. Apesar do tratamento antituberculose adequado, cerca de 30%-60% dos indivíduos afetados progredirão para pericardite constrictiva¹⁰.

A febre reumática é outra condição capaz de resultar em inflamação pericárdica, também representando uma importante causa global de doença cardíaca, mas menos frequente em países desenvolvidos. A maioria dos casos idiopáticos em áreas geográficas com baixas taxas endêmicas de *Mycobacterium tuberculosis* são atribuídos à etiologia viral. As causas não infecciosas de pericardite são decorrentes de processos autoimunes, neoplásicos, metabólicos, traumáticos, iatrogênicos, farmacológicos e congênitos. Os pacientes que não apresentam características de alto risco ou

outros achados sugestivos de uma causa subjacente específica podem ser tratados clinicamente no ambulatório^{6,11}.

A pericardite aguda normalmente remite em 2 a 4 semanas de tratamento, mas a pericardite incessante dura mais de 4 semanas, mas menos de 3 meses sem remissão. A pericardite que persiste por mais de 3 meses é definida como crônica. A pericardite recorrente é definida como uma recorrência dos sintomas após um período sem sintomas de 4 a 6 semanas, e a taxa de recorrência é de aproximadamente 20% a 30% para pacientes após um único episódio de pericardite^{6,12}. Porém, após um primeiro episódio de recorrência, a probabilidade de episódios adicionais pode chegar a 50%. Episódios recorrentes são definidos com base nos critérios diagnósticos da pericardite aguda¹².

4. DERRAME DO PERICÁRDIO

Definido como acúmulo anormal de líquido pericárdico, o derrame pericárdico (DP) representa uma das principais síndromes pericárdicas, incluindo também pericardite, tamponamento cardíaco, pericardite constrictiva e massas pericárdicas. Em condições fisiológicas, o espaço pericárdico contém de 10 a 50 mL de ultrafiltrado plasmático (líquido pericárdico) que lubrifica as camadas pericárdicas, permitindo movimentos das câmaras cardíacas sem atrito com as estruturas mediastinais circundantes. O DP é um achado comum na prática clínica, seja ele incidental ou como manifestação de uma doença sistêmica ou cardíaca¹³.

O processo inflamatório é o principal mecanismo de aumento da produção de líquido pericárdico (exsudato). Um mecanismo alternativo de acumulação (transudados) pode ser a redução da reabsorção devido a um aumento na pressão venosa sistêmica, como, por exemplo, insuficiência cardíaca congestiva ou hipertensão pulmonar. A ecocardiografia é essencial para o diagnóstico e quantificação do DP. Os DP podem ser classificados de acordo com cinco características principais¹³⁻¹⁷:

- **Início** – agudo ou subagudo vs. crônico quando dura >3 meses;
- **Tamanho** – geralmente de acordo com avaliação semiquantitativa, que se mostrou útil também para estimar o risco de etiologia específica e complicações durante o acompanhamento;
- **Distribuição** – loculada e circunferencial;
- **Efeito hemodinâmico** – com ou sem tamponamento cardíaco; e
- **Composição** – transudato, exsudatos, sangue, ar, entre outros.

Uma avaliação semiquantitativa comum é realizada medindo o maior espaço livre de eco telediastólico em diferentes visualizações ecocardiográficas, incluindo visualizações padrão e fora do eixo, e tem se mostrado útil também para estimar o risco de etiologia específica e complicações durante o acompanhamento. O DP é considerado¹³⁻¹⁷:

- Leve, quando o tamanho do derrame for <10 mm;
- Moderado; se estiver entre 10 e 20 mm; e

- Grande; se o tamanho do derrame for >20 mm.

5. ETIOLOGIA DO DERRAME PERICÁRDICO

A etiologia do DP é variada. As diretrizes da European Society of Cardiology (ESC) para o tratamento do DP classificaram a etiologia em infecciosa e não infecciosa⁶. Entre as causas infecciosas, os agentes mais comuns são os vírus, como Coxsackie A e B, echovírus, adenovírus, influenza e vírus do herpes humano. As infecções bacterianas que podem levar ao DP são representadas por *Coxiella burnetii*, meningococo, pneumococo, estafilococo e estreptococo¹⁸. Em revisão de Mayosi et al¹⁰ relataram que a tuberculose é a causa mais comum de pericardite nos países em desenvolvimento, enquanto o estudo de Ntsekhe et al¹⁹ varificaram que a incidência de pericardite tuberculosa era crescente na África, como resultado da epidemia de HIV.

O DP pode ser secundário a doenças não infecciosas, como doenças autoimunes, incluindo lúpus eritematoso sistêmico, artrite reumatoide, síndrome de Sjogren, sarcoidose; tumores primários, como mesotelioma pericárdico; tumores secundários, a exemplo de câncer de pulmão e câncer de mama, linfomas e melanoma; infarto agudo do miocárdio, como síndrome de Dressler; insuficiência renal crônica; hipotireoidismo (mixedema); radiação mediastinal; lesão direta (lesão torácica penetrante); medicamentos, principalmente procainamida, hidralazina; e após procedimento cardíaco invasivo (síndrome pós-pericardiotomia); podendo também ter causas hemodinâmicas, como insuficiência cardíaca e hipertensão pulmonar^{6,20}.

Em um estudo que envolveu 114 pacientes com neoplasia, as doenças pericárdicas foram diagnosticadas em 18% dos casos durante todo o período de acompanhamento²¹. Em muitos casos, a etiologia da pericardite é difícil de estabelecer. Vários estudos sobre essa questão revelaram que a causa da pericardite é idiopática em 90% dos casos¹⁸. O tamponamento cardíaco, por sua vez, pode ser causado por trauma torácico complicado com hemorragia pericárdica (hemopericárdio), ruptura da parede ventricular após infarto agudo do miocárdio ou após procedimentos cardíacos invasivos⁶.

6. EPIDEMIOLOGIA DO DERRAME PERICÁRDICO

O DP pode ocorrer em qualquer idade e em qualquer grupo demográfico. A origem do derrame varia dependendo de fatores demográficos como idade, localização e comorbidades. Sua prevalência e incidência são pouco compreendidas. No mundo industrializado, a pericardite viral com efusão é a causa mais comum. O DP causado por *Mycobacterium TB* é comum em países empobrecidos. As infecções bacterianas e parasitárias são raras. Múltiplas neoplasias malignas podem causar DP não inflamatórias. A malignidade é responsável por entre 12% e 23% dos casos de pericardite em pacientes com DP. A condição também foi observada em 5 a 43% dos pacientes HIV, com 13% apresentando derrame moderado a grave. Pós-cirurgia cardíaca (54%), neoplasia (13%), renal (13%), pericardite

idiopática ou viral (5%) e reumatológica (5%) foram as causas mais comuns de pericardite e DP em crianças, de acordo com dados de um estudo²².

7. FISIOPATOLOGIA DO DERRAME PERICÁRDICO

Conforme mencionado, o pericárdio tem a função de fornecer proteção mecânica ao coração, atuar como barreira contra infecções e garantir interações dinâmicas das câmaras cardíacas. O pericárdio normalmente contém 10-50 mL de líquido pericárdico, que é um ultrafiltrado de plasma. As interações do pericárdio com os linfáticos pleurais e a drenagem linfática do líquido pericárdico para os linfonodos mediastinais e traqueobrônquicos indicam o envolvimento patológico do pericárdio nas doenças pulmonares²¹. Dependendo do mecanismo de desenvolvimento, o DP pode ser classificado em exsudato e transudato. O líquido pericárdico é um exsudato quando é resultado de um processo inflamatório pericárdico, que determina aumento da produção de líquido pericárdico. O transudato surge quando a reabsorção do líquido pericárdico diminui devido ao aumento da pressão venosa sistêmica. O líquido então se acumula no pericárdio, como na insuficiência cardíaca ou hipertensão pulmonar¹⁸.

O pericárdio normal tem uma curva pressão-volume em forma de J. Um acúmulo lento de 1 a 2 mL de líquido pericárdico, durante várias semanas ou meses, levará a um aumento modesto na pressão pericárdica, sem tamponamento cardíaco até estágios avançados²³. Geralmente, DP causados por infecções, doenças autoimunes ou malignidades estão associados a um acúmulo lento de líquido. Nesses casos, a complacência do pericárdio aumenta e o saco pericárdico se dilata sem compressão do coração¹⁸. Um aumento repentino do líquido pericárdico está associado ao aumento da pressão intrapericárdica, que se eleva rapidamente para 20 a 30 mmHg ou mais com um aumento repentino de 100 a 200 mL de líquido pericárdico, em casos de hemopericárdio, podendo ocasionar tamponamento cardíaco²⁴.

O tamponamento cardíaco resulta do rápido acúmulo de líquido pericárdico. Durante seu desenvolvimento, alguns fatores, como rapidez do acúmulo de líquidos, pela doença cardíaca subjacente e pela relação pressão-volume pericárdica, influenciam nas consequências hemodinâmicas. O acúmulo contínuo de líquido pericárdico aumenta a pressão intrapericárdica. Os mecanismos compensatórios são o aumento da pressão sistêmica central e da pressão venosa pulmonar, para equalizar a pressão pericárdica e prevenir o colapso do coração. O volume sistólico é reduzido, mas nos primeiros estágios o débito cardíaco é mantido. Além disso, o aumento da pressão ventricular leva à hipertensão pulmonar para manter a circulação pulmonar. Nesses casos, a pressão arterial pulmonar aumenta para 40 mmHg^{25,26}.

À medida que o líquido pericárdico continua a se acumular, o pericárdio se torna inextensível, surgindo, com isso, uma discordância no enchimento e na ejeção entre o VE e o VD, conhecida como interdependência

ventricular, o que significa que quaisquer alterações que apareçam no volume de um lado do coração determinam as alterações opostas no volume do outro lado. A manifestação clínica é representada pelo pulso paradoxal. A dilatação do VD leva ao arqueamento do septo interventricular para o VE, com redução da pré-carga do VE. Quando a pressão pericárdica está acima de 25 mmHg, o débito cardíaco diminui e a pressão arterial é reduzida, resultando em choque cardiogênico e colapso circulatório²⁷. A drenagem pericárdica e a remoção de 100 mL de líquido podem reduzir a pressão pericárdica, o que salva vidas no tamponamento cardíaco²⁸.

8. DIAGNÓSTICO DE DERRAME PERICÁRDICO

Várias técnicas de imagem são utilizadas para avaliar o DP. A avaliação primária deve focar na avaliação do tamanho do derrame, progressão para tamponamento cardíaco, presença de pericardite coexistente, duração do derrame e presença de doenças subjacentes, que podem ser responsáveis pelo derrame, a exemplo de câncer, tuberculose, doenças inflamatórias, doenças e distúrbios metabólicos^{23,29}. Como muitos pacientes apresentam dor torácica e dispneia, as radiografias de tórax geralmente são obtidas em ambientes clínicos. A radiografia de tórax pode não reconhecer diretamente um DP. Se houver um grande derrame, o coração pode parecer em forma de bota, também conhecido como “sinal da garrafa de água”. No entanto, é inespecífico, com papel de suporte e baixa sensibilidade³⁰.

Os achados do eletrocardiograma (ECG) também podem auxiliar no estabelecimento de um diagnóstico diferencial de DP. Pequenos derrames podem se manifestar como alterações inespecíficas do segmento ST, enquanto grandes derrames ou tamponamento cardíaco podem se apresentar clinicamente como alternâncias elétricas, o que é uma indicação não sensível, mas específica. Esse achado se refere a alterações batimento a batimento nos complexos QRS atribuíveis ao movimento do coração no líquido pericárdico³¹. Além disso, depressões PR ou elevações difusas de ST podem ser observadas no DP relacionado à pericardite³².

Durante décadas, a ecocardiografia transtorácica é a modalidade diagnóstica de escolha para a avaliação definitiva do DP – recomendação Classe I, LOE C de acordo com as diretrizes da ESC de 2015⁶. O exame fornece uma avaliação detalhada do tamanho e localização do derrame, enquanto avalia a progressão para tamponamento cardíaco^{1,30}. O DP se apresenta como um líquido anecoico, localizado entre o pericárdio e o epicárdio, enquanto derrames com coágulo ou exsudato podem apresentar aspecto variado. Esses achados são diferenciados da gordura epicárdica, que se desloca com o miocárdio durante o ciclo cardíaco e é mais hiperecótica³³.

Caso o DP seja observado apenas durante a sístole, ele será classificado como fisiológico. Seu tamanho pode ser obtido através da ecocardiografia, estimando as proporções cardíacas no final da diástole.

Weitzman et al³⁴ classificaram os derrames por tamanho da seguinte forma: <10 mm pequeno, 10–20 mm moderado, 20–25 mm grande e > 25 mm muito grande. Além disso, a ecocardiografia fornece uma avaliação do tamponamento cardíaco, identificando condições em que as pressões intracardíacas são menores que as pressões intrapericárdicas. Consequentemente, colapso ou inversão da parede livre do átrio direito na sístole, colapso da parede livre do VD na diástole, elevação do septo no VD na expiração e no VE na inspiração e maior fluxo pela válvula mitral na expiração e da válvula tricúspide na inspiração indicam a presença de tamponamento pericárdico²³.

O DP maligno é uma complicação grave de tumores malignos, com uma incidência de 10 a 21% na autópsia³⁵. Por isso, os pacientes oncológicos são aconselhados a realizar monitoramento ecocardiográfico contínuo antes, durante e após o término da terapia. Além disso, devido aos efeitos deletérios de longa duração da radioterapia, recomenda-se avaliação ecocardiográfica contínua³⁶.

Embora a ecocardiografia seja a modalidade de diagnóstico por imagem de escolha para a avaliação do DP, a tomografia computadorizada (TC) pode ser utilizada quando são necessários detalhes mais precisos sobre a localização, extensão e quantidade de líquido pericárdico, ou quando o derrame é complexo ou apresenta coágulos^{1,33}. A princípio, a TC permite identificar uma possível neoplasia torácica e gordura epicárdica. Depois, estabelece uma distinção clara entre espessamento pericárdico e DP. Além disso, define com precisão regiões que são difíceis de discernir com a ecocardiografia. Por último, pode diferenciar DP de condições com apresentações semelhantes em exames de imagem de rotina, como, por exemplo, derrame pleural, atelectasia do lobo inferior e anormalidades mediastinais³⁷.

A TC também pode ajudar a delinear a composição de um derrame pericárdico usando o grau de atenuação tomográfica do líquido pericárdico (unidades Hounsfield, HU)³⁸. Valores de atenuação semelhantes aos da água, ou seja, menos de 10 HU, são indicativos de derrames transudativos, enquanto valores de atenuação mais elevados, ou seja, >60 HU, são observados em derrames hemorrágicos. Valores de atenuação na faixa de 10 a 60 HU são devidos a derrames exsudativos³⁹. No entanto, os exames de TC não controlados não examinam as relações hemodinâmicas e podem exagerar as dimensões cardíacas⁴⁰.

Assim como a TC, a ressonância magnética cardíaca (RMC) também identifica coágulos ou derrames loculados complexos. Possui a capacidade de classificar DP e massas associadas⁴¹. Além disso, fornece detalhes das relações anatômicas e hemodinâmicas do pericárdio, enquanto avalia qualquer inflamação concomitante do pericárdio e do miocárdio⁴². Apenas um número limitado de pacientes deve ser encaminhado para RMC, por exemplo, pacientes com janelas acústicas, resultados ecocardiográficos indefinidos para doença constrictiva ou aqueles com inflamação pericárdica persistente³³.

A pericardiocentese não é essencial para o diagnóstico da causa subjacente do DP. As indicações para esse procedimento diagnóstico incluem tamponamento cardíaco ou derrame com suspeita de etiologia bacteriana ou neoplásica (recomendação classe I LOE C)⁶. As análises diagnósticas de rotina realizadas no líquido pericárdico incluem investigação de química geral; citologia; biomarcadores, incluindo marcadores tumorais, adenosina desaminase e IFN-gama; reação em cadeia da polimerase para agentes infecciosos específicos; e avaliação microbiológica, como coloração de bacilos álcool-ácido resistentes, culturas de micobactérias e culturas aeróbicas e anaeróbicas²⁹.

Testes diagnósticos adicionais são necessários quando a etiologia subjacente não é evidente. Os procedimentos possíveis incluem testes cutâneos para tuberculose, triagem para neoplasias, doenças autoimunes, doenças da tireoide, outros distúrbios metabólicos e análises laboratoriais para outras infecções. A pericardiocentese não é indispensável e não fornece um diagnóstico específico, exceto para etiologias bacterianas e metastáticas³⁷.

Além disso, em pacientes hemodinamicamente comprometidos, a ecocardiografia transtorácica à beira do leito (ETT-B) desempenha um papel fundamental no fornecimento de informações imediatas e relevantes sobre a progressão do DP para tamponamento cardíaco. O exame melhora o risco de diagnóstico tardio, reduzindo assim as taxas de mortalidade e morbidade em pacientes com DP. Também permite a identificação eficaz e oportuna de anormalidades cardíacas em situações de emergência, como espessamento da parede ventricular esquerda, pequeno DP, disfunção das estruturas valvares e dilatações das câmaras cardíacas⁴³.

Em estudo piloto, Lu et al⁴³ avaliaram a precisão diagnóstica da interpretação in loco desses ecocardiogramas em comparação com a tele-ecocardiografia por consultores especializados. Os resultados mostram que o software avançado de análise de imagens e as condições de trabalho tranquilas facilitam uma interpretação precisa, solucionando os problemas relacionados à ausência de radiologistas no departamento de emergência.

9. TRATAMENTO DO DERRAME PERICÁRDICO

O DP é controlado principalmente por várias estratégias invasivas e não invasivas. Quando o líquido pericárdico se acumula, as câmaras do coração são incapazes de bombear o volume sistólico adequado de sangue, causando DP e tamponamento, que é considerado uma emergência cardíaca. O líquido acumulado pode ser retirado por meio da pericardiocentese, na qual uma agulha e um pequeno cateter drenam o excesso de líquido do saco pericárdico. A seleção dos procedimentos para remoção do excesso de líquido é determinada pela etiologia e tamanho do derrame. O DP idiopático agudo ou derrame pericárdico seguido de pericardite viral pode ser tratado por meio de uma pericardiocentese simples,

pois geralmente se resolve dentro de algumas semanas, com menos chances de ocorrência de tamponamento⁴⁴.

As diretrizes da ESC sobre o manejo de doenças pericárdicas apresentam uma recomendação de Classe I para a realização de pericardiocentese para derrames moderados a grandes⁶. Sob anestesia local, a pericardiocentese pode ser realizada por meio de fluoroscopia ou orientação ecocardiográfica. A técnica guiada por ecocardiografia é amplamente utilizada, devido à sua rápida acessibilidade e segurança à beira do leito. Em um estudo com 1.000 pacientes, essa abordagem mostrou uma taxa de sucesso de 97%⁴⁵.

Por isso, muitas vezes em situações de emergência – a exemplo de um paciente que dá entrada no hospital com tamponamento cardíaco grave –, o tratamento de primeira linha é a pericardiocentese. Às vezes, após o alívio inicial ser obtido pela pericardiocentese, casos de grandes derrames ou tamponamento cardíaco requerem drenagem prolongada com cateter permanente, que pode ser continuada por vários dias antes. A remoção do cateter só ocorre quando a drenagem for inferior a 20–30ml/24h. Para remoção do derrame loculado, a pericardiocentese ecoguiada com fluoroscopia simultânea auxilia no procedimento com segurança por meio do fenômeno do halo, que permite uma demarcação precisa da sombra do coração, proporcionando uma abordagem mais segura durante a realização de uma pericardiocentese ecoguiada^{46,47}.

Em seu estudo, Tsang et al⁴⁵ relatam complicações relacionadas à pericardiocentese, como taquicardia ventricular, lesão de vasos intercostais, laceração de câmara e pneumotórax e taxa de mortalidade. Nesse caso, o procedimento, quando assistido por ecocardiografia, levou a complicações em 1,2% dos pacientes, e mortalidade relacionada foi relatada em 0,09% dos pacientes. Porém, a pericardiocentese está frequentemente associada a um elevado risco de recorrências, portanto muitos ambientes clínicos podem utilizá-la como terapia de primeira linha apenas para fins de diagnóstico, sendo as fases posteriores da doença tratadas com outros procedimentos cirúrgicos de baixo risco, como a janela pericárdica⁴⁵.

Embora a pericardiocentese seja geralmente a terapia de primeira linha para drenar o excesso de líquido, em casos que tornam a pericardiocentese de alto risco, por exemplo, em pacientes com DP maligno e recorrente, uma janela pericárdica é uma alternativa mais segura³³. A janela pericárdica é uma técnica cirúrgica geralmente preferida com uma abordagem eficaz para evitar derrame recorrente em longo prazo, em comparação com a pericardiocentese. Esse procedimento envolve a excisão do pericárdio, permitindo que o líquido acumulado seja drenado diretamente para o mediastino, conhecido como drenagem subxifoide, ou para a cavidade torácica, conhecida como drenagem transpleural. Esta janela pode ser criada por cirurgia cardíaca convencional ou toracoscopia vídeo assistida. Dos dois, a abordagem subxifoide é a técnica preferida devido à menor dor pós-

operatória, porém, existem maiores chances de recorrências com a seleção desse procedimento⁴⁸⁻⁵⁰.

Balla et al⁵¹ compararam a segurança e eficácia geral das duas técnicas de janela pericárdica. Nesta coorte de 46 pacientes, as janelas pericárdicas subxifoide foram realizadas com mais frequência do que as janelas pericárdicas transpleurais. Embora a subxifoide seja a técnica preferida entre os cirurgiões cardiotorácicos, o estudo não mostrou associação significativa entre recorrência em médio prazo, mortalidade operatória, morbidade operatória, necessidade de medicação para dor e as duas técnicas cirúrgicas. A janela subxifoide, entretanto, proporciona um plano de procedimento descomplicado, pois pode ser realizada no posicionamento mais simples e sob anestesia local. Na população de pacientes oncológicos, a probabilidade de DP recorrente se deve principalmente ao tamanho e intensidade do derrame e ao tipo de câncer associado.

Estudos destacam uma abordagem semelhante em relação à eficácia da janela pericárdica subxifoide. Langdon et al⁵² avaliaram pacientes submetidos à janela pericárdica subxifoide e descobriram que a dor pós-operatória foi menor em comparação com pacientes submetidos à drenagem transpleural, enquanto Nguyen et al⁵³ registraram uma taxa de sobrevida de 1 ano em 17% dos pacientes submetidos à criação de janela pericárdica subxifoide. Em outros estudos, as taxas de sobrevida corresponderam de 23% a 45%⁵⁴⁻⁵⁶.

Embora inúmeras técnicas percutâneas sejam comumente utilizadas como primeira linha de terapia para tratar DP na prática clínica, os cardiologistas também utilizam terapias farmacêuticas para casos críticos, especificamente casos de recorrência de DP maligno. A terapia esclerosante, por exemplo, utiliza agentes como colchicina, bleomicina, doxiciclina, tetraciclina, cisplatina, entre outros, para induzir a adesão inflamatória das camadas pericárdicas, evitando a reacumulação do líquido pericárdico. O tratamento precoce e eficaz do DP maligno é possível por meio da terapia esclerosante, pois na maioria das vezes permanece sem diagnóstico até que o tamponamento cardíaco comprometa a estabilidade hemodinâmica do paciente. A administração de agentes esclerosantes, especialmente a tetraciclina, contribuiu para a palição dos sintomas juntamente com o aumento da taxa de sobrevivência^{57,58}.

Outro agente esclerosante amplamente utilizado, a bleomicina, que também atua como agente quimioterápico, foi comparada à tetraciclina em ensaios clínicos em humanos⁵⁹. Ruckdeschel et al⁵⁹ apresentam maior taxa de recorrência associada ao uso de tetraciclina em comparação à bleomicina, enquanto Vatikas et al⁵⁰ e Yano et al⁶⁰ relataram uma taxa de sucesso de 100% da bleomicina em 15 pacientes para controlar o DP maligno em vários tipos de câncer primário. Além desses benefícios, foi observado um início de pericardite efusivo-constritiva após a escolha da terapia esclerosante para tratar DP maligno⁶¹.

10. TAMPONAMENTO CARDÍACO

O diagnóstico de tamponamento cardíaco depende da compreensão da hemodinâmica subjacente. Como o coração está confinado pelo saco pericárdico, a pressão pericárdica é uma função da complacência. No pericárdio normal, a complacência é limitada e mesmo uma pequena quantidade de líquido adicional causará um aumento acentuado na pressão pericárdica. Por outro lado, em DP crônicos, o lento acúmulo de líquido dá tempo para o pericárdio se esticar, embora, eventualmente, o pericárdio se torne menos complacente e um pequeno aumento no volume também possa resultar em tamponamento. Esse aumento na pressão pericárdica prejudica o enchimento diastólico e, caso a diminuição subsequente no volume sistólico resultar em débito cardíaco prejudicado, ocorrerá tamponamento pericárdico^{1,62}.

Em condições normais, a pressão pericárdica é baixa e o enchimento das câmaras ventriculares ocorre sem restrições, com pouca interação interventricular. A queda inspiratória normal da resistência vascular pulmonar resulta em aumento do retorno venoso ao VD e apenas uma pequena queda no gradiente de pressão de enchimento do VE, definido pela diferença entre a pressão capilar pulmonar (PCP) e a pressão diastólica do VE. O resultado é uma queda fisiológica na pressão arterial sistólica de <5 mmHg. À medida que o líquido se acumula no espaço pericárdico e a pressão aumenta, as pressões diastólicas finais do VD e do VE aumentam e se equalizam. No tamponamento cardíaco, a variação respiratória normal no enchimento do VE e no volume sistólico é acentuada. Durante a inspiração, a queda da pressão venosa pulmonar leva à queda da PCP e da pressão atrial esquerda. A pressão diastólica do VE permanece elevada devido ao desvio do septo interventricular para a esquerda e à elevada pressão intrapericárdica^{1,62}.

O conseqüente declínio no gradiente de pressão de enchimento do VE leva a uma diminuição inspiratória do volume sistólico. Essas alterações hemodinâmicas se correlacionam com as características clínicas do tamponamento cardíaco³⁰. Mais comumente, um paciente com tamponamento pericárdico desenvolve taquicardia sinusal para compensar a diminuição do volume sistólico, embora esse achado possa estar ausente em pacientes em uso de betabloqueadores ou com doença de condução nativa. Além disso, a pressão venosa jugular geralmente está elevada com perda da descida do y^{1,63}.

Definido como uma diminuição inspiratória da pressão arterial sistólica de pelo menos 10 mmHg com a inspiração, o pulso paradoxal, por sua vez, é um achado diagnóstico chave em pacientes com tamponamento pericárdico e reflete a interdependência ventricular. Porém, em determinadas condições, esse achado pode estar ausente ou atenuado. Da mesma forma, um pulso paradoxal pode ser encontrado em outras condições além do tamponamento cardíaco⁶³.

10.1 EXAMES DE IMAGEM NO TAMPONAMENTO CARDÍACO

Na suspeita de tamponamento cardíaco, é realizada ecocardiografia de emergência. Uma vez delineado o DP, o exame ecocardiográfico se concentra nos sinais de aumento da pressão intrapericárdica e dependência interventricular. O colapso das câmaras é um sinal importante, indicando que a pressão pericárdica excedeu as pressões intracárdicas e geralmente envolve as câmaras do lado direito. Nos primeiros estudos, pensava-se que o colapso do átrio direito durante a sístole ventricular era sensível, mas menos específico, dada a possibilidade de confundir a sístole atrial normal com colapso da câmara^{64,65}.

Outros estudos demonstraram que a inversão do átrio direito em mais de um terço do ritmo cardíaco melhorou a especificidade desse achado com quase 100% de sensibilidade e especificidade para tamponamento cardíaco⁶⁶. Esse achado é melhor observado com o modo M, dada sua resolução temporal superior. O colapso diastólico precoce do VD também tem alta especificidade (cerca de 90%), mas baixa sensibilidade (cerca de 60%), e pode ser usado como adjuvante para apoiar o diagnóstico de tamponamento^{67,68}. Geralmente, em um paciente com baixo índice clínico e suspeita de tamponamento, a ausência de qualquer colapso da câmara é uma característica tranquilizadora. Outro achado sensível para tamponamento é a pletora da veia cava inferior (VCI), definida como um diâmetro >2,1 cm com diminuição inferior a 50% com a inspiração^{69,70}.

No entanto, esse achado tem baixa especificidade devido a condições que podem causar dilatação da VCI. Semelhante ao colapso da câmara, a ausência de pletora da VCI é usada principalmente por seu alto valor preditivo negativo. Indivíduos com VCI normal na ecocardiografia provavelmente não apresentarão tamponamento. Além disso, a ecocardiografia Doppler é adequada para avaliar alterações no fluxo durante a respiração. Com o Doppler de onda de pulso, uma diminuição >30% no fluxo de entrada da válvula mitral (onda E de pico) e um aumento >60% no fluxo de entrada da válvula tricúspide durante a inspiração podem ser achados específicos para tamponamento^{71,72}.

Considerações técnicas nesse caso são importantes, e por consenso, a mudança no fluxo é calculada como (expiração-inspiração)/expiração com amostragem do primeiro batimento após a mudança na fase respiratória. Além disso, o mau alinhamento do Doppler com o fluxo ou pequenas alterações na localização do volume da amostra, relacionadas ao movimento do paciente ou ao movimento translacional exagerado do coração, podem prejudicar a precisão dessas medições Doppler. Dadas essas questões técnicas, assim como as diversas sensibilidades e especificidades de cada achado, uma avaliação ecocardiográfica multiparamétrica é essencial^{73,74}.

10.2 TRATAMENTO DE DERRAMES COM TAMPONAMENTO

O tamponamento pericárdico é uma emergência cardíaca. Quando viável e consistente com os objetivos de tratamento, o tratamento primário é

a pericardiocentese. Em relação à terapia médica, fluidos intravenosos e vasopressores podem aumentar temporariamente o débito cardíaco e a pressão sistêmica, mas o efeito global é pequeno. Essas medidas são, portanto, consideradas temporárias até que um tratamento mais definitivo com pericardiocentese seja realizado. Com operadores experientes, a pericardiocentese guiada por ecocardiografia é preferida⁷⁵. Em um estudo com mais de 1.000 pacientes, essa abordagem teve uma alta taxa de sucesso (97%) com uma baixa taxa de complicações⁴⁵.

Em um cenário emergente, como uma parada cardíaca, a pericardiocentese pode ser realizada sem orientação ecocardiográfica, usando uma abordagem subxifoide. Uma vez drenado o DP, um cateter, muitas vezes, é deixado in situ por pelo menos 24 horas. Essa abordagem permite uma avaliação da reacumulação de líquido pericárdico com drenagem contínua, se necessário. A colocação prolongada do cateter até que a drenagem seja inferior a 100 mL ao longo de 24 horas também pode levar a uma menor recorrência de tamponamento, embora os riscos infecciosos também sejam considerados ao determinar a duração da colocação do cateter de demora⁷⁶.

Sobre a realização de uma pericardiocentese versus uma janela pericárdica cirúrgica aberta, várias questões são importantes a considerar. A pericardiocentese, nesse caso, pode ser realizada de forma rápida à beira do leito, sendo o procedimento de escolha em pacientes instáveis, considerando que casos de tamponamento podem piorar com a indução da anestesia. Se o derrame for localizado, o acesso percutâneo seguro pode não ser possível. A janela pericárdica cirúrgica, por sua vez, é preferida em pacientes com derrames recorrentes e em pacientes com malignidade, uma vez que o tamponamento pode se desenvolver novamente apenas com a pericardiocentese. Por fim, biópsias pericárdicas, capazes de auxiliar no diagnóstico, podem ser realizadas com procedimentos cirúrgicos^{77,23}.

10.3 MANEJO DE PACIENTES SEM TAMPONAMENTO

A abordagem de pacientes com tamponamento é simples, enquanto o manejo de pacientes com DP e sem comprometimento hemodinâmico não é tão claro. As questões principais se referem à necessidade de uma pericardiocentese para o diagnóstico e a sua realização para prevenir o desenvolvimento de tamponamento. Quanto ao diagnóstico, a causa da maioria dos derrames é determinada na maioria das vezes a partir do contexto clínico. Normalmente, um paciente apresenta uma doença conhecida ou sintomas e outras avaliações que envolvem um diagnóstico rápido e específico. Pacientes com sinais e sintomas inflamatórios, mas sem tamponamento, apresentam muitas vezes pericardite idiopática. Por outro lado, pacientes com sinais e sintomas inflamatórios com tamponamento podem ter pericardite idiopática, mas são mais propensos a ter infecções bacterianas ou malignidade⁴⁴.

Embora a análise do líquido pericárdico possa fornecer um diagnóstico, na maioria dos casos, a avaliação por si só não é clara. A pericardiocentese, portanto, deve ser realizada seletivamente, geralmente quando há preocupação com infecção bacteriana. Para abordar o risco de progressão para tamponamento, o tamanho e a cronicidade do derrame são essenciais^{78,79}. Em um estudo realizado em cerca de 400 pacientes, com grandes derrames idiopáticos crônicos, foi observada uma progressão para tamponamento, especialmente em pacientes acometidos por mais de 3 meses⁸⁰. Como grandes derrames crônicos podem progredir, a pericardiocentese é recomendável, caso a abordagem percutânea seja facilmente acessível^{44,81}.

11. RESULTADOS E PROGNÓSTICO DO DERRAME PERICÁRDICO

O prognóstico do DP está relacionado com a etiologia e, portanto, é importante identificar a etiologia específica que requer terapias direcionadas⁸². O tamanho do derrame está correlacionado ao prognóstico, pois derrames moderados a grandes são mais comuns para etiologias específicas, como condições bacterianas, neoplásicas ou relacionadas a uma doença inflamatória sistêmica. Etiologias bacterianas, assim como doenças pericárdicas pós-irradiação, síndromes de lesão pericárdica, têm um risco aumentado de desenvolver complicações precoces, intermediárias (tamponamento cardíaco, recorrências) ou tardias (pericardite constritiva)⁸³.

A presença de DP também pode ser um indicador de mau prognóstico em algumas populações. Em pacientes com hipertensão arterial pulmonar representa um preditor independente de mortalidade, enquanto em pacientes com infarto do miocárdio com elevação do segmento ST, está relacionada a infartos mais graves, com subsequente aumento significativo nas taxas de eventos cardíacos adversos maiores durante o acompanhamento de 1 ano⁸⁴⁻⁸⁶. Nos casos de insuficiência cardíaca crônica e disfunção sistólica ventricular esquerda, mesmo DP hemodinamicamente irrelevantes estão associados a um risco elevado de mortalidade e à necessidade de transplante^{82,87}.

A EP e o envolvimento de múltiplos órgãos são fortes preditores de mortalidade em pacientes com amiloidose sistêmica de cadeias leves⁸⁸ e grandes derrames crônicos idiopáticos (>3 meses) apresentam um risco de 30 a 35% de progressão para tamponamento cardíaco⁸⁹. Grandes derrames subagudos (4–6 semanas) que não respondem à terapia convencional e com sinais ecocardiográficos de colapso das câmaras direitas podem ter um risco aumentado de progressão de acordo com alguns autores, que recomendam a drenagem preventiva nesses casos⁹⁰. O DP idiopático e a pericardite têm um bom prognóstico global com um risco muito baixo de complicações, principalmente se o derrame for leve a moderado e apesar de várias recorrências. Nesse caso, o risco está relacionado com a etiologia e não com o número de recorrências⁸³.

O monitoramento ecocardiográfico é recomendado especialmente para DP moderadas a grandes. O acompanhamento do DP se baseia principalmente na avaliação dos sintomas, nas terapias atuais e no tamanho ecocardiográfico do derrame, além de características adicionais, como marcadores inflamatórios²³. As diretrizes da ESC recomendam como período de acompanhamento⁶:

- Derrame idiopático leve (<10 mm) é geralmente assintomático, tem um bom prognóstico e não requer monitoramento específico;
- Derrames moderados a grandes (>10 mm) justificam monitoramento ecocardiográfico (a cada 6 meses se moderado); e
- Um grande derrame deve ser monitorado por ecocardiografia a cada 3 a 6 meses.

Um acompanhamento personalizado também é necessário considerando a relativa estabilidade ou evolução do tamanho. O agravamento do derrame pode exigir um momento mais próximo, também guiado pelos sintomas⁶.

REFERÊNCIAS

1. Klein AL, Abbara S, Agler DA, et al. ASE Expert Consensus Statement: 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.
2. Jaworska-Wilczynska M, Trzaskoma P, Szczepankiewicz AA, et al. Pericardium: Structure and function in health and disease. *Folia Histochem Cytobiol* 2016;54:121–5.
3. Rodriguez ER, Tan CD. Structure and anatomy of the human pericardium. *Prog Cardiovasc Dis* 2017;59:327–40.
4. Unsworth B, Casula RP, Kyriacou AA, et al. The right ventricular annular velocity reduction caused by coronary artery bypass graft surgery occurs at the moment of pericardial incision. *Am Heart J* 2010;159:314–22.
5. Lopez D, Asher CR. Congenital absence of the pericardium. *Prog Cardiovasc Dis* 2017;59:398–406.
6. 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) endorsed by the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur Heart J* 2015;36:2921–64.
7. Zhao Y, Liu S. Acute cardiac herniation after left intrapericardial pneumonectomy.

J Cardiothorac Vasc Anesth 2017;31:270–3.

8. Khandaker MH, Espinosa RE, Nishimura RA, et al. Pericardial disease: Diagnosis and management. Mayo Clin Proc 2010;85:572–93.

9. Lilly LS. Treatment of acute recurrent idiopathic pericarditis. Circulation 2013;127:1723–6.

10. Mayosi BM, Burgess LJ, Doubell AF. Tuberculous pericarditis. Circulation 2005;112:3608–16.

11. Doctor NS, Shah AB, Coplan N, et al. Acute pericarditis. Prog Cardiovasc Dis 2017;59:349–59.

12. Imazio M, Gribaudo E, Gaita F. Recurrent pericarditis. Prog Cardiovasc Dis 2017;59:360–8.

13. Imazio M, Mayosi BM, Brucato A, et al. Triage and management of pericardial effusion. J Cardiovasc Med. 2010;11(12):928–935.

14. Weitzman LB, Tinker WP, Kronzon I, et al. The incidence and natural history of pericardial effusion after cardiac surgery – an echocardiographic study. Circulation. 1984;69(3):506–511.

15. Soler-Soler J, Sagrista-Sauleda J, Permanyer-Miralda G. Management of pericardial effusion. Heart. 2001;86(2):235–240.

16. Maisch B, Seferovic PM, Ristic AD, et al. Guidelines on the diagnosis and management of pericardial diseases executive summary; The task force on the diagnosis and management of pericardial diseases of the European Society of Cardiology. Eur Heart J. 2004;25(7):587–610.

17. Imazio M, Cecchi E, Demichelis B, et al. Indicators of poor prognosis of acute pericarditis. Circulation. 2007;115(21):2739–2744.

18. Dababneh E, Siddique MS. Pericarditis. In: StatPearlsPublishing [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2019.

19. Ntsekhe M, Mayosi BM. Tuberculous pericarditis with and without HIV. Heart Fail Rev. 2013;18(3):367-73.

20. Moisi MI, Rus M, Bungau S, et al. Acute coronary syndromes in chronic kidney disease: clinical and therapeutic characteristics. Medicina 2020;56(3):118.

21. Sagrista-Sauleda J, Merce AS, Soler-Soler J. Diagnosis and management of pericardial effusion. World J Cardiol. 2011;3(5):135-143.

22. Rosenbaum E, Krebs E, Cohen M, et al. The spectrum of clinical manifestations, outcome and treatment of pericardial tamponade in patients with systemic lupus erythematosus: a retrospective study and literature review. Lupus. 2009 Jun. 18(7):608-12.

23. Imazio M, Adler Y. Management of pericardial effusion. *Eur Heart Journal*. 2013;34(16):1186-1197.
24. Saito Y, Donohue A, Attai S, et al. The syndrome of cardiac tamponade with 'small' pericardial effusion. *Echocardiography*. 2008;25(3):321-327.
25. Shabetai R. Pericardial effusion: haemodynamic spectrum. *Heart*. 2004;90(3):255-256.
26. Stoicescu M, Csepento C, Mutiu G, et al. The role of increased level of plasma renin in etiopathogenic arterial hypertension in the young. *Rom J Morphol Embryol*. 2011;52(1 Suppl.):419-423.
27. Stashko E, Meer JM. *Cardiac Tamponade*. [Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2020.
28. Maisch B. Management of pericarditis and pericardial effusion, constrictive and effusive-constrictive pericarditis. *Herz*. 2018;43(7):663-678.
29. Imazio M, Gaido L, Battaglia A, Gaita F. Contemporary Management of Pericardial Effusion: Practical Aspects for Clinical Practice. *Curr Cardiol Rep*. 2017;19(2):12.
30. Cremer PC, Kwon DH. Multimodality imaging of pericardial disease. *Curr Cardiol Rep*. 2015;17(12):1-8.
31. Refaat MM, Katz WE. Neoplastic pericardial effusion. *Clin Cardiol*. 2011;34(10):593-598.
32. Schusler R, Meyerson SL. Pericardial disease associated with malignancy. *Curr Cardiol Rep*. 2018;20(11):94.
33. Vakamudi S, Ho N, Cremer PC. Pericardial effusions: causes, diagnosis, and management. *Prog Cardiovasc Dis*. 2017;59(4):380-388.
34. Weitzman LB, Tinker WP, Kronzon I, Cohen ML, Glassman E, Spencer FC. The incidence and natural history of pericardial effusion after cardiac surgery—an echocardiographic study. *Circulation*. 1984;69(3):506-511.
35. Klatt EC, Heitz DR. Cardiac metastases. *Cancer*. 1990;65(6):1456-1459.
36. Burazor I, Imazio M, Markel G, Adler Y. Malignant pericardial effusion. *Cardiology*. 2013;124(4):224-232.
37. Azarbal A, LeWinter MM. Pericardial effusion. *Cardiol Clin*. 2017;35(4):515-524.
38. Moncada R, Baker M, Salinas M, et al. Diagnostic role of computed tomography in pericardial heart disease: congenital defects, thickening, neoplasms, and effusions. *Am Heart J*. 1982;103(2):263-282.
39. Tomoda H, Hoshiai M, Furuya H, et al. Evaluation of pericardial effusion with computed tomography. *Am Heart J*. 1980;99(6):701-706.

40. Hall WB, Truitt SG, Scheunemann LP, et al. The prevalence of clinically relevant incidental findings on chest computed tomographic angiograms ordered to diagnose pulmonary embolism. *Arch Intern Med.* 2009;169(20):1961-1965.
41. Pohjola-Sintonen S, Totterman K-J, Salmo M, Siltanen P. Late cardiac effects of mediastinal radiotherapy in patients with Hodgkin's disease. [Published online ahead of print].
42. Cremer PC, Kumar A, Kontzias A, Tan CD, Rodriguez ER, Imazio M, Klein AL. Complicated pericarditis: understanding risk factors and pathophysiology to inform imaging and treatment. *J Am Coll Cardiol.* 2016;68(21):2311-2328.
43. Lu J, Lin J, Yin L, Shi R, Li H, Ge Y, Luo J. Using remote consultation to enhance diagnostic accuracy of bedside transthoracic echocardiography during COVID-19 pandemic. *Echocardiography.* 2021;38(8):1245-1253.
44. Sagrista-Sauleda J, Merce J, Permanyer-Miralda G, Soler-Soler J. Clinical clues to the causes of large pericardial effusions. *Am J Med.* 2000;109:95-101.

45. Tsang TSM, Enriquez-Sarano M, Freeman WK, Barnes ME, Sinak LJ, Gersh BJ, et al. Consecutive 1127 therapeutic echocardiographically guided pericardiocenteses: clinical profile, practice patterns, and outcomes spanning 21 years. *Mayo Clinic Proceedings.* 2002;77:429-436.
46. Ristic AD, Wagner HJ, Maksimovic R, Maisch B. Epicardial halo phenomenon: a guide for pericardiocentesis? *Heart Fail Rev.* 2013;18:307-316.
47. Molkara D, Tejman-Yarden S, El-Said H, Moore JW. Pericardiocentesis of noncircumferential effusions using nonstandard catheter entry sites guided by echocardiography and fluoroscopy. *Congenit Heart Dis.* 2011;6:461-465.
48. Moores DWO, Allen KB, Faber LP, Dziuban SW, Gillman DJ, Warren WH, et al. Subxiphoid pericardial drainage for pericardial tamponade. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1995;109:546-552.
49. Naunheim KS, Kesler KA, Fiore AC, Turrentine M, Hammell LM, Brown JW, et al. Pericardial drainage: subxiphoid vs. transthoracic approach. *Eur J Cardio Thorac Surg.* 1991;5:99-104.
50. Vaitkus PT, Herrmann HC, Lewinter MM. Treatment of malignant pericardial effusion. *JAMA.* 1994;272:59-64.
51. Balla S, Zea-Vera R, Kaplan RA, Rosengart TK, Wall MJ, Ghanta RK. Midterm efficacy of subxiphoid versus transpleural pericardial window for pericardial effusion. *J Surg Res.* 2020;252:9-15.

52. Langdon SE, Seery K, Kulik A. Contemporary outcomes after pericardial window surgery: impact of operative technique. *J Cardiothorac Surg.* 2016;11:1–6.
53. Nguyen O, Ouellette D. Survival post-surgery for malignant pericardial effusion. *Clin Pract.* 2011;1:E38.
54. Celik S, Celik M, Aydemir B, Tanrikulu H, Okay T, Tanrikulu N. Surgical properties and survival of a pericardial window via left minithoracotomy for benign and malignant pericardial tamponade in cancer patients. *World J Surg Oncol.* 2012;10.
55. Piehler JM, Pluth JR, Schaff HV, Danielson GK, Orszulak TA, Puga FJ. Surgical management of effusive pericardial disease: influence of extent of pericardial resection on clinical course. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1985;90:506–516.
56. Retter AS. Pericardial disease in the oncology patient. *Heart Dis.* 2002;4:387–391.
57. Shepherd FA, Morgan C, Evans WK, Ginsberg JF, Watt D, Murphy K. Medical management of malignant pericardial effusion by tetracycline sclerosis. *Am J Cardiol.* 1987;60:1161–1166.
58. Davis S, Rambotti P, Grignani F. Intrapericardial tetracycline sclerosis in the treatment of malignant pericardial effusion: an analysis of thirty-three cases. *J Clin Oncol.* 1984;2:631–636.
59. Ruckdeschel JC, Moores D, Lee JY, Einhorn LH, Mandelbaum I, Koeller J, et al. Intrapleural therapy for malignant pleural effusions: a randomized comparison of bleomycin and tetracycline. *Chest.* 1991;100:1528–1535.
60. Yano T, Yokoyama H, Inoue T, Takanashi N, Asoh H, Ichinose Y. A simple technique to manage malignant pericardial effusion with a local instillation of bleomycin in non-small cell carcinoma of the lung. *Oncology.* 1994;51:507–509.
61. Mann T, Brodie BR, Grossman W, McLaurin L. Effusive-constrictive hemodynamic pattern due to neoplastic involvement of the pericardium. *Am J Cardiol.* 1978;41:781–786.
62. Ditchey R, Engler R, LeWinter M, et al. The role of the right heart in acute cardiac tamponade in dogs. *Circ Res.* 1981;48:701-710.
63. Guberman BA, Fowler NO, Engel PJ, Gueron M, Allen JM. Cardiac tamponade in medical patients. *Circulation.* 1981;64:633-640.
64. Verhaert D, Gabriel RS, Johnston D, Lytle BW, Desai MY, Klein AL. The role of multimodality imaging in the management of pericardial disease. *Circ Cardiovasc Imaging.* 2010;3:333-343.

65. Mercé J, Sagristà-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.
66. Gillam LD, Guyer DE, Gibson TC, King ME, Marshall JE, Weyman AE. Hydrodynamic compression of the right atrium: A new echocardiographic sign of cardiac tamponade. *Circulation*. 1983;68:294-301.
67. Armstrong WF, Schilt BF, Helper DJ, Dillon JC, Feigenbaum H. Diastolic collapse of the right ventricle with cardiac tamponade: An echocardiographic study. *Circulation*. 1982;65:1491-1496.
68. Singh S, Wann LS, Schuchard GH, et al. Right ventricular and right atrial collapse in patients with cardiac tamponade— a combined echocardiographic and hemodynamic study. *Circulation*. 1984;70:966-971.
69. Himelman RB, Kircher B, Rockey DC, Schiller NB. Inferior vena cava plethora with blunted respiratory response: A sensitive echocardiographic sign of cardiac tamponade. *J Am Coll Cardiol*. 1988;12:1470-1477.
70. Settle HP, Adolph RJ, Fowler NO, Engel P, Agruss NS, Levenson NI. Echocardiographic study of cardiac tamponade. *Circulation*. 1977;56:951-959.
71. Appleton CP, Hatle LK, Popp RL. Cardiac tamponade and pericardial effusion: Respiratory variation in transvalvular flow velocities studied by Doppler echocardiography. *J Am Coll Cardiol*. 1988;11:1020-1030.
72. Leeman DE, Levine MJ, Come PC. Doppler echocardiography in cardiac tamponade: exaggerated respiratory variation in transvalvular blood flow velocity integrals. *J Am Coll Cardiol*. 1988;11:572-578.
73. Fowler NO. Cardiac tamponade. A clinical or an echocardiographic diagnosis? *Circulation*. 1993;87:1738-1741.
74. Cheitlin MD, Armstrong WF, Aurigemma GP, et al. ACC/AHA/ASE 2003 guideline update for the clinical application of echocardiography: Summary article. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association task force on practice guidelines (ACC/AHA/ASE Committee to update the 1997 guidelines for the clinical application of echocardiography). *J Am Soc Echocardiogr*. 2003;16:1091-1110.
75. Sagristà-Sauleda J, Angel J, Sambola A, Permanyer-Miralda G. Hemodynamic effects of volume expansion in patients with cardiac tamponade. *Circulation*. 2008;117:1545-1549.
76. Rafique AM, Patel N, Biner S, et al. Frequency of recurrence of pericardial tamponade in patients with extended versus nonextended pericardial catheter drainage. *Am J Cardiol*. 2011;108:1820-1825.

77. Gumrukcuoglu HA, Odabasi D, Akdag S, Ekim H. Management of Cardiac Tamponade: A Comparative study between echo-guided pericardiocentesis and surgery-a report of 100 patients. *Cardiol Res Pract.* 2011;2011:197838.
78. Corey GR, Campbell PT, Van Trigt P, et al. Etiology of large pericardial effusions. *Am J Med.* 1993;95:209-213.
79. Mercé J, Sagristà-Sauleda J, Permanyer-Miralda G, Soler-Soler J. Should pericardial drainage be performed routinely in patients who have a large pericardial effusion without tamponade? *Am J Med.* 1998;105:106-109.
80. Sagristà-Sauleda J, Angel J, Permanyer-Miralda G, Soler-Soler J. Long-term follow-up of idiopathic chronic pericardial effusion. *N Engl J Med.* 1999;341:2054-2059.
81. Imazio M, Spodick DH, Brucato A, Trincherò R, Adler Y. Controversial issues in the management of pericardial diseases. *Circulation.* 2010;121:916-928.
82. Frohlich GM, Keller P, Schmid F, et al. Haemodynamically irrelevant pericardial effusion is associated with increased mortality in patients with chronic heart failure. *Eur Heart J.* 2013;34(19):1414–1423.
83. Imazio M, Brucato A, Maestroni S, et al. Risk of constrictive pericarditis after acute pericarditis. *Circulation.* 2011;124 (11):1270–1275.
84. Adachi S, Hirashiki A, Nakano Y, et al. Prognostic factors in pulmonary arterial hypertension with Dana Point group 1. *Life Sci.* 2014;118(2):404–409.
85. Benza RL, Miller DP, Foreman AJ, et al. Prognostic implications of serial risk score assessments in patients with pulmonary arterial hypertension: a Registry to Evaluate Early and Long- Term Pulmonary Arterial Hypertension Disease Management (REVEAL) analysis. *J Heart Lung Transplant.* 2015;34(3):356–361.
86. Jobs A, Eitel C, Poss J, et al. Effect of pericardial effusion complicating ST-elevation myocardial infarction as predictor of extensive myocardial damage and prognosis. *Am J Cardiol.* 2015;116 (7):1010–1016.
87. Mitiku TY, Heidenreich PA. A small pericardial effusion is a marker of increased mortality. *Am Heart J.* 2011;161(1):152–157.
88. Yuda S, Hayashi T, Yasui K, et al. Pericardial effusion and multiple organ involvement are independent predictors of mortality in patients with systemic light chain amyloidosis. *Intern Med.* 2015;54(15):1833–1840.
89. Sagrista-Sauleda J, Angel J, Permanyer-Miralda G, et al. Long-term follow-up of idiopathic chronic pericardial effusion. *N Engl J Med.* 1999;341(27):2054–2059.
90. Little WC, Freeman GL. Pericardial disease. *Circulation.* 2006;113 (12):1622–1632.

CAPÍTULO 9

CONEXÕES FISIOPATOLÓGICAS, MÉTODOS DE DIAGNÓSTICO E DE TRATAMENTO DA DOENÇA RENAL CRÔNICA E DAS DOENÇAS CARDIOVASCULARES

Ana Beatriz Monteiro de Vasconcelos;
Andrezza de Oliveira Mendes;
Carlos Otávio Magaldi Filho;
Gustavo Mello Gomes de Matos;
Henrique Heber Sousa Júnior;
Lenny Gabriela Giese Urresti;
Luana Francisca Gonchorek de Paula;
Patrícia Neves Ximenes;
Taís Neves Noujaim Miotto.

RESUMO

A relação entre doença renal crônica (DRC) e doenças cardiovasculares (DCV) é uma preocupação crescente na saúde pública, devido à prevalência e ao impacto significativo na morbidade e mortalidade. A associação entre essas condições é complexa e multifacetada. A DRC é um importante fator de risco para o desenvolvimento de DCVs. A disfunção renal contribui para a dislipidemia, hipertensão arterial, inflamação crônica e disfunção endotelial, que são elementos chave na patogênese das DCVs. Além disso, a DRC causa alterações metabólicas e hormonais que podem promover o desenvolvimento de aterosclerose e outras DCV. As DCV também desempenham um papel relevante na progressão da DRC. A aterosclerose acelerada, a calcificação vascular e a hipertrofia cardíaca são comuns em pacientes com DRC e contribuem para a progressão da disfunção renal. Fatores de risco cardiovascular, como diabetes mellitus e hipertensão, também são causas frequentes de DRC. A prevenção e o manejo dessas condições exigem uma abordagem integrada e multidisciplinar. Estratégias para o controle da pressão arterial, otimização do perfil lipídico, controle glicêmico adequado e promoção de um estilo de vida saudável são fundamentais para reduzir o risco de DCV e retardar a progressão da DRC. O monitoramento regular da função renal e cardiovascular, juntamente com o tratamento precoce de complicações, são outros pontos relevantes para melhorar os resultados clínicos e a qualidade de vida dos pacientes. Abordagens integradas e multidisciplinares são, portanto, necessárias para melhorar os resultados clínicos dos pacientes.

Palavras-chave: Doença renal crônica. Diálise renal. Nefropatias. Doenças cardiovasculares. Hipertensão.

1. INTRODUÇÃO

A doença renal crônica (DRC) é definida como uma patologia sistêmica que afeta aproximadamente 10% da população. Os dados mostram diferenças na prevalência da DRC entre os países, porém indicam um aumento acentuado nas últimas décadas devido ao envelhecimento da população mundial e da incidência de diabetes mellitus, que se tornou a principal causa da DRC¹. Atualmente, essa condição é considerada um problema de saúde pública, responsável por altas taxas de mortalidade devido a sua associação com doenças cardiovasculares (DCV)².

As DCV, portanto, são prevalentes em pacientes com DRC, enquanto a DRC subsequente é um fator de risco significativo para DCV. Pacientes com DRC têm um risco aumentado de eventos cardiovasculares ou morte do que de progressão para doença renal em estágio terminal (DRT)³. Vários estudos indicam que pessoas com doença renal sofrem um processo de envelhecimento acelerado, o que precipita o desenvolvimento de patologias, incluindo DCV, geralmente associadas à idade avançada⁴.

Esforços consideráveis têm sido feitos para retardar a progressão da doença e melhorar a qualidade de vida dos pacientes com DRC. Novas estratégias farmacológicas retardam a progressão das DCV e reduzem a morbidade e mortalidade dos pacientes com DRC⁵. Métodos de terapia de substituição renal, por sua vez, oferecem maior capacidade de purificação e redução de efeitos adversos. Porém, o desenvolvimento de DCV em pacientes com DRC ainda não foi interrompido. Isso pode ocorrer, pois, quando a DRC é diagnosticada, a patologia vascular já está avançada e irreversível⁶.

As causas do dano vascular na DRC são complexas. Entre as teorias propostas nos últimos anos para explicar a alta frequência de DCV em pacientes renais, uma afirma que a senescência das células do sangue periférico (imunossenescência) e das células vasculares (senescência vascular) pode estar envolvida na iniciação e perpetuação da doença vascular, que surge precocemente em pacientes com DRC^{5,7}.

Algumas terapias utilizadas com sucesso em outras patologias, como as DCV, foram testadas em ensaios para evitar a progressão para doença renal terminal. As estatinas com papel cardioprotetor apresentam resultados não benéficos em pacientes com DRC⁸. Estudos, no entanto, demonstraram que as estatinas em altas doses podem melhorar a função renal⁹. Agentes antiplaquetários também podem ter efeitos diferentes na doença renal terminal. Além disso, outras terapias, entre elas, antioxidantes, terapias com bloqueadores dos receptores da angiotensina (BRA) e inibidores da enzima conversora de angiotensina (ECA), melhoram a função renal na doença renal terminal⁸.

2. EPIDEMIOLOGIA DAS COMPLICAÇÕES CARDIOVASCULARES NA DRC

Em uma revisão sistemática e meta-análise que incluiu mais de 1 milhão de indivíduos e considerou a taxa de filtração glomerular estimada (TFGe) de 95 mL/min/1,73 m² como ponto de referência, o risco independente de morte foi de 1,18 para 15 mL/min/1,73 m². O mesmo estudo identificou uma mortalidade cardiovascular paralela ao risco de morte. Independentemente da TFGe, a relação albumina creatinina urinária (ACR) foi associada ao risco de todas as causas e morte cardiovascular de forma linear, sem efeitos de limiar¹⁰.

A prevalência de hipertrofia ventricular esquerda (HVE), um importante precursor da insuficiência cardíaca congestiva (IC), está inversamente relacionada à gravidade da disfunção renal. A prevalência de HVE é apenas modestamente elevada em pacientes com DRC em estágio G2, enquanto atinge 70-80% em pacientes com insuficiência renal em diálise. Em pacientes com DRC estágio G2-5 e IC, a prevalência de fração de ejeção (FE) preservada é de 60% e de FE reduzida de 40%. O risco de morte nestes dois tipos de IC está inversamente associado à TFGe¹¹. Em pacientes em diálise regular, o tipo de FE preservada (cerca de 80%) é mais comum do que o tipo de FE reduzida e ambas as formas de IC indicam um alto risco de morte¹².

Semelhante ao risco das complicações cardiovasculares, a TFGe e a proteinúria estão relacionadas ao risco incidente de acidente vascular cerebral de forma gradual¹²⁻¹⁵. A DRC e a albuminúria também são associadas a um risco aumentado de doença vascular periférica e aneurismas da aorta em todos os estágios e a níveis progressivamente mais elevados de albuminúria^{16,17}. Entre os pacientes em diálise crônica, a prevalência dessa complicação varia de 23 a 46% dependendo do método de avaliação e a doença tem uma gravidade quase única, com um excesso de risco independente de 77% para mortalidade¹⁸.

3. DRC, DCV E FATORES DE RISCO COMPARTILHADOS

Segundo classificação da National Kidney Foundation¹⁹, a DRC corresponde a identificou cinco estágios, sendo a DRC precoce descrita como estágios 1-3. Anormalidades estruturais, presença de proteinúria persistente ou hematuria são características da presença dos estágios 1 e 2, enquanto a Taxa de Filtração Glomerular estimada (TFGe) entre 30 e 59ml/min/1,73 m² em pelo menos duas ocasiões, com intervalo mínimo de 3 meses, a definição de estágio 3. Esse é o primeiro estágio que pode ser detectado na química sérica, sendo responsável pela grande maioria das pessoas que classificadas com DRC em registros de doenças de clínica geral¹⁹.

O curso da DRC precoce é quase sempre subclínico. Em estudo transversal, Varma et al²⁰ observou que 9,54% dos indivíduos saudáveis avaliados apresentavam estágios iniciais de DRC. Os resultados foram baseados em um perfil investigativo que incluiu exame de urina de rotina,

microalbuminúria semiquantitativa, creatinina sérica, perfil lipídico e glicemia de jejum. A TFG foi calculada a partir da equação do estudo Modification of Diet in Renal Diseases (MDRD)²¹. Usando os mesmos cálculos e equações, estima-se que até 10% da população adulta dos Estados Unidos têm DRC precoce, fato que aumenta com a idade para aproximadamente 20% acima dos 65 anos e mais de 30% acima dos 80 anos^{22,23}.

A triagem e detecção de estágios iniciais da DRC podem ajudar a instituir intervenções capazes de retardar a progressão da doença²². Com base nos dados mencionados, a ênfase no tratamento e na intervenção deve ser transferida para as fases iniciais da doença renal crônica, uma vez que a identificação precoce por meio da instituição de programas de rastreamento pode melhorar o impacto da DRC e atrasar ou mesmo interromper a sua progressão^{22,23}.

3.1 FATORES DE RISCO MÚTUOS

Os fatores de risco tradicionais e mútuos entre DCV e DRC são idade, hipertensão, diabetes mellitus, dislipidemia, uso de tabaco, histórico familiar e sexo masculino. A hipertensão arterial, os níveis de glicose e lipídios, assim como o uso do tabaco podem ser alterados. Os metabólitos tóxicos produzidos pela uremia na doença renal crônica, assim como as condições que alteram o metabolismo de elementos químicos, como cálcio e fósforo, por sua vez, são responsáveis pelo excesso de DCV em pacientes com DRC e conhecidos como fatores de risco não tradicionais^{23,24}.

3.2 A IMPORTÂNCIA DA MICROALBUMINÚRIA

Um achado comum na hipertensão, diabetes e dislipidemia é a microalbuminúria, que é um preditor importante para identificar indivíduos em risco de progressão da doença renal²². Em pacientes com nefropatia diabética, observa-se um aumento significativo na incidência de mortalidade com o surgimento de proteinúria. Ensaio que, nesse caso, buscaram reduzir a incidência e progressão da proteinúria por meio do bloqueio do sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) foram bem-sucedidos. Mas, uma vez estabelecida a nefropatia, o efeito benéfico do bloqueio do SRAA não foi observado, sendo a intervenção precoce relevante para impedir a progressão da doença²⁵. A hipertensão, por sua vez, está ligada à DRC, estabelecendo um ciclo vicioso. Indivíduos hipertensos com pressão de pulso aumentada e proteinúria apresentam maior incidência de mortalidade por todas as causas, mortalidade cardiovascular, infarto agudo do miocárdio e insuficiência cardíaca²⁶.

Causa mais evitável de DCV, o tabagismo também tem sido relacionado à patogênese da DRC. Especificamente, a estimulação das terminações nervosas simpáticas pós-ganglionares pela nicotina resulta em níveis aumentados de epinefrina e norepinefrina, com subsequente aumento nos níveis de pressão arterial (PA), ativação do SRAA, aumento na TFG e, finalmente, na pressão intraglomerular. Além disso, foi observada uma

associação da gravidade da albuminúria com o número de cigarros fumados²⁷.

Alguns estudos avaliaram a proteinúria como um preditor de mortalidade cardiovascular e outros reconheceram uma associação estatisticamente significativa para pelo menos um sexo²⁸⁻³¹. Sinal precoce de doença renal diabética, a microalbuminúria – definida como excreção urinária de albumina entre 30 mg e 300 mg/24 horas – está associada à DCV em análise transversal²². Indivíduos com microalbuminúria, com ou sem diabetes, apresentam maior prevalência de fatores de risco para DVC, incluindo hiperlipidemia, hipertensão, IMC, resistência à insulina e histórico de tabagismo, em comparação com indivíduos sem microalbuminúria^{30,32}.

Jager et al²⁸ estabeleceram uma associação positiva de microalbuminúria e aumento da espessura médio-intimal da artéria carótida em indivíduos hipertensos, enquanto Dell'Omo et al²⁶ observaram HVE concêntrica mais frequente em homens hipertensos com microalbuminúria. Outros aspectos correlacionados com a presença de microalbuminúria são qualquer evidência eletrocardiográfica de isquemia miocárdica, assim como a geometria e massa ventricular esquerda anormais em indivíduos com HVE^{28,30}.

Apesar de a prevalência da microalbuminúria ser baixa entre os adultos jovens, ela aumenta com a idade, correspondendo a cerca de 8 a 10% na população idosa em geral e sendo ainda maior na presença de hipertensão e/ou diabetes, com 20% e 30%, respectivamente. Estudos demonstraram que a microalbuminúria pode ser considerada um fator independente para o desenvolvimento de DCV e algumas constatações apoiam esse fato^{28,30}. Inicialmente, o limiar tradicional da relação albumina/creatinina urinária que correlaciona microalbuminúria com DCV foi reduzido de 2,5 mg/mmol em homens e 3,5 mg/mmol em mulheres para 1 mg/mmol ou até menos²². Também foi demonstrado que a progressão da microalbuminúria em indivíduos com diabetes mellitus tipo 2 (DM2) está independentemente associada a um risco aumentado de doença cardiovascular³¹⁻³³.

Os resultados do estudo Losartan Intervention for Endpoint Reduction in Hypertension (LIFE) sugeriram que durante o tratamento qualquer redução no risco para o desfecho primário – infarto do miocárdio, acidente vascular cerebral e mortalidade cardiovascular – foram associados a uma redução proporcional da excreção urinária de albumina³⁴. Em meta-análise de coortes da população em geral, Matsushita et al³⁵ avaliaram a associação existente entre albuminúria e mortalidade por todas as causas, assim como cardiovascular. Houve associação linear entre albuminúria e mortalidade na escala log-log, independentemente da TFGe e dos fatores de risco convencionais, sugerindo que a microalbuminúria fornece informações prognósticas adicionais além da TFGe isoladamente.

Embora a associação entre a excreção urinária de albumina e o risco de DCV esteja sob investigação, ainda não há uma explicação clara de como

a microalbuminúria está ligada ao risco cardiovascular. Não é claro se a microalbuminúria causa aterotrombose ou vice-versa. O fato de compartilharem fatores de risco comuns com processos fisiopatológicos idênticos pode estar subjacente a essa associação. Considera-se que a existência de microalbuminúria possa indicar a gravidade do dano aos órgãos-alvo e um estado inflamatório onde a disfunção endotelial generalizada e anormalidades no sistema da cascata de coagulação são presentes^{35,36}. Esta característica pode tornar a proteinúria um novo fator de risco para DCV, que desempenha um papel causal direto na progressão da doença vascular^{36,37}.

3.3 DRC E MECANISMOS PATOGENÉTICOS

3.3.1 O papel do óxido nítrico

A desregulação dos mecanismos intrínsecos que mantêm a homeostase do endotélio vascular foi descrita. Considera-se que esse desarranjo desempenha um papel importante tanto no início quanto na progressão da aterosclerose. Os níveis de óxido nítrico (NO), um mediador derivado do endotélio importante, foram examinados. O NO apresenta várias propriedades, principalmente vasodilatação potente, juntamente com características antiplaquetárias, antiproliferativas, antiadesivas, redutoras de permeabilidade e anti-inflamatórias³⁷.

Em um estudo de base populacional com 645 participantes, comparando indivíduos com metabolismo normal e anormal da glicose, além do DM2, a síntese endotelial de NO foi prejudicada em grupos com metabolismo anormal da glicose e DM2. A síntese de NO foi avaliada pela medição ultrassonográfica da dilatação da artéria braquial, dependente do endotélio e mediada pelo fluxo. Foi descrito que em indivíduos com DM2 e em indivíduos com microalbuminúria, independentemente do estado glicêmico, houve uma dilatação mediada por fluxo e dependente do endotélio prejudicada da artéria braquial³⁷. A síntese defeituosa de NO endotelial, portanto, é uma característica essencial que está subjacente à interligação da microalbuminúria com o risco de DCV. Porém, a relação causal ainda precisa ser esclarecida, pois ainda não está claro se a microalbuminúria causa disfunção endotelial ou vice-versa^{37,38}.

3.3.2 Glicocálce e endotélio

Descobertas indicam que o endotélio vascular exerce uma função relevante na determinação da permeabilidade da albumina, por meio da glicocálce, uma molécula que preenche as fenestras endoteliais e desempenha um papel fundamental na permeabilidade, especificamente tamanho glomerular e seletividade de carga. Defeitos no glicocálce endotelial têm sido associados não apenas à microalbuminúria, mas também à patogênese da aterosclerose. Considera-se que a penetrância da albumina pelo glomérulo reflete um vazamento transvascular generalizado de albumina

e possivelmente de outras partículas de lipoproteínas na parede arterial, contribuindo assim para a aterosclerose³⁹.

3.3.3 Inflamação e marcadores inflamatórios

Processos celulares, como inflamação e resistência à insulina, por meio de mecanismos de estresse oxidativo, têm sido envolvidos na patogênese da aterosclerose. Análise post-hoc de pacientes com creatinina elevada, o estudo Heart Outcomes and Protection (HOPE)⁴⁰ não encontrou benefício da vitamina E nos resultados de doenças cardiovasculares. Porém, uma redução nos eventos de doenças cardiovasculares com vitamina E foi demonstrada pelo ensaio de Secondary Prevention with Disease (SPACE)⁴¹. A acetilcisteína, outro agente antioxidante, também diminuiu a progressão da DCV em pacientes com insuficiência renal⁴².

A inflamação crônica de baixo grau pode ser determinada pela medição de marcadores relacionados à microalbuminúria, como níveis plasmáticos de proteína C reativa e citocinas como IL-6 e TNF- α . A proteína C reativa (PCR) pode não ser apenas um forte indicativo para condições inflamatórias, mas também a mediadora para o início e a progressão da aterosclerose, pois está envolvida na iniciação, formação e ruptura da placa^{43,44}. No estudo Modification of Diet in Renal Disease (MDRD)⁴⁵, a PCR inicial foi um preditor independente de mortalidade por todas as causas e por doença cardiovascular.

Outras citocinas pró e anti-inflamatórias, incluindo IL-10 e TNF- α , também podem desempenhar um papel no desenvolvimento de DCV na DRC⁴²⁻⁴⁴. Porém, mais estudos moleculares e clínicos precisam ser realizados para identificar se a inflamação de baixo grau, a disfunção endotelial e a microalbuminúria estão ligadas ou se são consequências umas das outras. Os estudos não foram capazes de esclarecer se a microalbuminúria aumenta de forma independente a disfunção endotelial e a inflamação de baixo grau^{43,44}.

A relação albumina/creatinina na urina tem sido recomendada como a medida preferida de albuminúria para a definição e o estadiamento da DRC, por diretrizes clínicas e laboratoriais. Em termos de custo, a tira reagente de urina é utilizada para triagem inicial, pois além de ter um custo acessível, pode ser facilmente realizada no local de atendimento¹⁹. Mas, os resultados de uma meta-análise, que avaliou o papel independente da albuminúria na mortalidade, demonstraram que o vestígio de proteína na urina no teste da tira reagente estava associado a um aumento no risco de mortalidade, sendo consistente com o fato de 60% dos indivíduos com vestígios na tira reagente terem microalbuminúria. A descoberta sugere que, embora a tira reagente seja uma medida menos precisa da albuminúria, ainda é útil para a estratificação de risco⁴⁶.

3.3.4 Adiponectina e DRC

A adiponectina é um biomarcador da síndrome metabólica, que está intimamente correlacionada à doença renal. Seus níveis estão inversamente relacionados a vários parâmetros metabólicos, como índice de massa corporal e níveis de glicose^{42,47}. Em um estudo de coorte de pacientes em hemodiálise crônica, foi verificado que a redução dos níveis plasmáticos de adiponectina está associada ao aumento do risco de mortalidade por doença cardiovascular⁴⁷.

3.3.5 Anemia e DRC

Anemia devido à diminuição da produção de eritropoetina (EPO) é comumente observada na DRC. É importante saber que pacientes com DRC precisam de terapia de reposição de EPO, para aumentar os níveis de hematócrito para um nível normal. O uso de ferro dextrano intravenoso e diálise inadequada tem sido associado a resultados cardiovasculares adversos em pacientes em hemodiálise com insuficiência cardíaca preexistente e doença cardíaca isquêmica. O ferro não gera apenas radicais livres derivados do oxigênio, que causam danos às coronárias, mas também induzem HVE. Raramente, a anemia em pacientes com DRC é macrocítica, mas esse achado pode estar associado à dilatação mediada pelo fluxo prejudicada pela disfunção endotelial. A anemia macrocítica na DRC, portanto, pode ser um fator de risco independente para um aumento de eventos CV⁴².

4. DRC, DCV E MECANISMOS PATOGENÉTICOS

4.1 DIMETILARGININAS

Derivadas de aminoácidos metilados, as dimetilargininas são moléculas bioquímicas envolvida na patogênese da DRC. São geralmente são excretadas na urina como produtos de degradação de proteínas e seus níveis urinários se elevam em condições clínicas relacionadas ao aumento da degradação de proteínas, como crescimento tumoral e doenças neurodegenerativas^{48,49}. A metilação pós-tradução de resíduos de arginina resulta na formação de 2 isômeros, conhecidos como dimetilargininas assimétricas e simétricas. Os níveis circulantes de dimetilarginina assimétrica (ADMA) são regulados por sua liberação de proteínas metiladas, filtração glomerular e degradação enzimática pela dimetilarginina-dimetilamino-hidrolase (DDAH)⁵⁰.

A ADMA atua como um inibidor endógeno da síntese de NO e, portanto, contrarregula suas propriedades favoráveis. Foi observado que os níveis de dimetilarginina eram mais altos em indivíduos com DRC, onde a perda da atividade da DDAH contribui mais para concentrações elevadas de ADMA do que a redução da filtração glomerular. Porém, a forma isomérica de ADMA, dimetilarginina simétrica (SDMA), embora elevada na doença renal, não tem efeito inibitório na síntese do NO in vivo. A SDMA, no entanto, é mais abundante que a ADMA, se tornando, com isso, um marcador

endógeno da função renal, devido à sua excreção renal exclusiva A ADMA é agora considerada um marcador de disfunção endotelial em humanos devido à sua inibição do NO^{50,51}.

Estudos que avaliaram os mecanismos fisiopatológicos da aterogênese em modelos animais sugeriram que os níveis de ADMA aumentaram precocemente na formação da aterogênese, indicando que ela pode ser um possível fator causal⁵²⁻⁵⁵. Schwedhelm et al⁴⁸ observaram que os níveis de ADMA foram elevados, independentemente da função renal, em pacientes com DRC incipiente, sugerindo que outros mecanismos, além da filtração glomerular prejudicada, podem contribuir para o acúmulo de ADMA. Consequentemente, considera-se que não apenas polimorfismos genéticos em DDAH1 alteram a atividade de DDAH-1, mas que a atividade de DDAH-2 também é afetada pelo equilíbrio redox^{50,51}.

A regulação positiva dos níveis de ADMA reduz a geração de NO, que está subjacente a muitos dos sintomas clínicos relacionados às doenças renais e suas complicações vasculares. Em relação ao SDMA, seu potencial papel patogênico na doença vascular é provavelmente mediado pela geração de espécies reativas de oxigênio (ERO) em monócitos e pela ativação de canais de cálcio operados por armazenamento. Considerando que vários estudos mostraram uma ligação entre DCV e cerebrovasculares com níveis plasmáticos de ADMA e SDMA, mais estudos experimentais e clínicos precisam ser realizados para esclarecer o papel dos derivados de aminoácidos metilados no desenvolvimento e progressão de doenças cardiovasculares^{50,51}.

4.2 BUFADIENOLÍDEOS

Grupo de hormônios esteroides, os bufadienolídeos podem atuar como uma ponte entre a DRC e a DCV. Juntamente com os cardenolídeos – dos quais a digoxina é um derivado –, esse grupo de hormônios pertencem a uma classe de substâncias circulantes conhecidas como glicosídeos cardíacos. Eles possuem características estruturais e fisiológicas diferentes, mas com um mecanismo de ação bastante semelhante. Os bufadienolidos têm a capacidade de inibir a bomba de Na-K-ATPase, induzindo assim natriurese, vasoconstrição e aumento da PA, assim como atividade inotrópica cardíaca. São sintetizados no córtex adrenal e na placenta, e observações experimentais em ratos mostraram que, em situações caracterizadas por expansão de volume, foi observado aumento de secreção nos níveis cerebrais e plasmáticos^{52,53}.

A marinobufagenina é o composto de bufadienolídeos mais estudado, sendo isolada de mamíferos^{53,54}. Estudos experimentais demonstraram que o desenvolvimento de insuficiência renal é acompanhado por sobrecarga crônica de volume e aumento dos níveis de marinobufagenina⁵⁴⁻⁵⁶. Sua função também tem sido envolvida no desenvolvimento de fibrose na cardiomiopatia urêmica experimental, dado confirmado pela observação de

que após a imunização contra a marinobufagenina, a taxa de hipertrofia cardíaca e disfunção diastólica enfraqueceu significativamente⁵⁶.

Comparando esses dados com evidências de que a espirolactona atenua a fibrose cardíaca e a cardiomiopatia, tanto na nefrectomia parcial como nos modelos de infusão de marinobufagenina, os pesquisadores constataram que o composto pode ser responsável por algumas das lesões cardíacas atribuídas à aldosterona e que os antagonistas mineralocorticoides podem produzir alguns de seus efeitos benéficos pelo antagonismo da sinalização da marinobufagenina por meio da Na-K-ATPase⁵⁶. Além disso, o conceito de fibrose cardíaca induzida pela marinobufagenina gerou um interesse crescente, com estudos envolvendo outros órgãos que estão interrelacionados ao músculo cardíaco, como o rim. Foi descrita deposição de colágeno periglomerular e peritubular, assim como fibrose renal e progressão da doença renal. Por isso, é importante que os pesquisadores conduzam uma série de estudos *in vitro* e *in vivo* para bufadienólídeos em humanos e determinem uma associação entre DRC e DCV⁵⁷.

4.3 HOMOCISTEÍNA, FÓSFORO E FGF-23

Condições como hiper-homocisteinemia, que estão associadas ao aumento do risco de doenças cardiovasculares, provaram ser ainda mais prejudiciais em pacientes com insuficiência renal submetidos a hemodiálise. Mas, existem dados limitados entre a relação entre os níveis de homocisteína e o risco de DCV em pacientes nos estágios iniciais da doença renal crônica. A análise de uma coorte de veteranos dos Estados Unidos com DRC estágio 3 demonstrou que os níveis séricos de fósforo > 3,5 mg / dL eram preditores independentes de mortalidade por todas as causas. Da mesma forma, quaisquer anormalidades no metabolismo do fosfato de cálcio, que são prevalentes em pacientes submetidos à hemodiálise, precisam ser investigadas precocemente no curso da DRC. O metabolismo mineral promove calcificação e rigidez vascular, levando ao aumento da pressão de pulso, redução da pressão de perfusão coronária e HVE⁴².

Estudos indicaram que um índice poderia ser usado para interpretar o impacto da DRC no sistema cardiovascular na presença de HVE. A HVE é a anormalidade cardíaca estrutural mais frequente em pacientes com DRC, sendo uma forte preditora de sobrevida e eventos cardiovasculares em pacientes em diálise. Hipertensão, anemia, desequilíbrio de fluidos e eletrólitos, assim como estresse oxidativo, inflamação e ativação de fatores de crescimento de células musculares e colágeno, podem ter um papel relevante no desenvolvimento de HVE e disfunção diastólica. Estudos também demonstraram que a prevalência de HVE varia de 34% a 78%, com valores crescentes correlacionados com a deterioração da função renal^{58,59}.

Pacientes em diálise têm uma taxa de ocorrência de HVE de 75%, com uma associação com piores resultados cardiovasculares. Um estudo com 455 pacientes hipertensos não diabéticos, livres de doenças cardiovasculares, e com TFG >30ml/min por 1,73 m², examinou a relação

entre massa ventricular esquerda (MVE) e redução leve a moderada da função renal. Foi observado um aumento progressivo da prevalência de HVE com redução da função renal e uma associação inversa entre TFG e MVE, independente de potenciais fatores de confusão, ou seja, carga de PA em 24 horas⁶⁰. Além disso, em estudo com afro-americanos com DRC estágio 3, menor TFG e menor hemoglobina foram associados à HVE. Também foi verificado que o dano renal subclínico pode ser associado ao comprometimento da reserva de fluxo coronariano devido ao aumento da fibrose miocárdica⁶¹.

A fibrose aumenta de acordo com os níveis elevados de fator de crescimento de fibroblastos 23 (FGF-23), que são observados em pacientes com DRC. O FGF-23 é um hormônio secretado por osteoblastos e osteócitos, que ajuda a manter a homeostase do fosfato em pacientes com DRC^{62,63}. A fibrose miocárdica é detectada na análise post mortem ou por meio de biópsia endocárdica. Por isso, a detecção precoce de HVE e disfunção de VE em pacientes com DRC pode produzir uma melhora nos resultados cardiovasculares adversos de pacientes com DRC^{64,65}.

4.4 CISTATINA C, EQUAÇÕES eTFG E NT-proBNP

Em estudo, Aston et al⁶⁶ verificaram que a cistatina C e a b2-microglobulina tiveram melhor desempenho do que a PCR-as na previsão de DCV em toda a população acometida que avaliaram. Eles concluíram que suas descobertas estão de acordo com uma abordagem estabelecida para usar TFGe baseada em creatinina, cistatina e ACR para identificar a população de alto risco com DRC. Esse estudo sugere que marcadores específicos do coração, como cTnT, NT-proBNP e cistatina C, seriam mais úteis para prever resultados de DCV na população com DRC.

5. MÉTODOS DE DIAGNÓSTICO

5.1 TESTE DE ESTRESSE

No paciente sintomático ou potencial receptor de transplante assintomático, o teste de estresse funcional e a imagem coronariana não invasiva são usados para quantificar a carga da aterosclerose, avaliar o prognóstico e estratificar o risco dos indivíduos para revascularização coronariana ou otimização médica. Esses exames são mais utilizados em indivíduos com DRC avançada do que naqueles com função renal preservada. Porém, existem diferenças importantes em relação ao uso dessas modalidades no contexto da DRC versus aqueles com função renal preservada⁶⁷.

5.2 PREVISÃO DE DAC ANATÔMICO

O teste ergométrico e a imagem de perfusão farmacológica reduziram a acurácia na detecção de DAC na DRC, com maior taxa de testes falso-negativos e falso-positivos. Entre os candidatos a transplante renal, tanto a

cintilografia de perfusão miocárdica quanto a ecocardiografia sob estresse com dobutamina apresentam acurácia moderada na detecção de aterosclerose obstrutiva^{68,69}.

5.3 TESTES DE ESTRESSE VERSUS ANGIOGRAFIA CORONÁRIA EM POTENCIAIS RECEPTORES DE TRANSPLANTE RENAL

Existem várias ressalvas relacionadas ao uso de testes funcionais na DRC. O teste ergométrico é frequentemente limitado pela incapacidade dos pacientes com DRC de atingir cargas de trabalho diagnóstico⁷⁰. O teste de esforço na população com DRC também é limitado por anomalias eletrocardiográficas basais, como, por exemplo, HVE, que podem reduzir a capacidade de detectar alterações do segmento ST durante o exercício. A maioria dos dados existentes, por sua vez, foi obtida em estudos de candidatos a transplante, ou seja, são incertos para pacientes em diálise ou candidatos não transplantados que provavelmente terão mais comorbidades, menor capacidade funcional e maior carga de aterosclerose. Por fim, a prevalência de lesões ateroscleróticas obstrutivas aumenta à medida que a TFGe diminui⁷¹.

Considerando a probabilidade elevada de aterosclerose e a sensibilidade moderada dos testes não invasivos, os testes não invasivos podem ter um baixo valor preditivo negativo e podem não excluir a presença de doença funcionalmente significativa ou anatomicamente de alto risco. Assim, manter um alto índice de suspeita é fundamental na avaliação de testes cardíacos não invasivos em pacientes com DCV e DRC⁷¹.

O escore de cálcio da artéria coronária ou a angiotomografia computadorizada podem oferecer vantagens significativas sobre as modalidades de imagem funcional no contexto da DRC. Em uma comparação entre escore de cálcio arterial coronariano, angiotomografia computadorizada, exercício ou tomografia por emissão de fóton único (SPECT) sob estresse farmacológico, na qual estenose >50% foi detectada por angiografia coronária quantitativa em 138 candidatos a transplante, o escore de cálcio arterial coronariano e SPECT tiveram resultados apenas modestos. especificidade (67% e 53%) e sensibilidade (77% e 82%), e a angiotomografia computadorizada apresentou alta sensibilidade (93%), mas baixa especificidade (63%)⁶⁸.

No entanto, os riscos de lesão renal aguda (LRA) precisam ser considerados com a angiotomografia computadorizada, principalmente na DRC em estágio avançado. Em candidatos a transplante renal pré-diálise com TFGe média de 12,7 ml/min/1,73 m², a angiotomografia computadorizada foi associada a uma incidência de 12% de LRA e com maior incidência entre aqueles com diabetes ou doses de contraste >0,8 ml/kg, mas a creatinina retornou aos valores basais dentro de 1 mês em todos os pacientes e nenhum necessitou de diálise⁷².

6. PREVENÇÃO E TRATAMENTO DE COMPLICAÇÕES CARDIOVASCULARES

6.1 REDUÇÃO DA INGESTÃO DE SÓDIO E CONTROLE DA SOBRECARGA HÍDRICA

O controle da ingestão de sódio e a limitação da sobrecarga hídrica são considerados fundamentais para a intervenção de proteção cardiovascular em pacientes com DRC e em diálise. As diretrizes da Kidney Disease Global Outcomes (KDIGO)⁷³ recomendam a redução da ingestão de sódio para menos de 2g de sódio/dia – correspondente a cerca de 5 g de cloreto de sódio/dia – em pacientes com DRC com hipertensão. Porém, essas recomendações não são aplicadas de forma eficaz. No estudo Chronic Renal Insufficiency Cohort (CRIC), somente uma minoria de pacientes apresentava sódio urinário <90 mMol/24 (ou seja, <2 g de sódio por dia)⁷⁴.

A dificuldade de educar pacientes com DRC na redução e manutenção de uma baixa ingestão de sódio a longo prazo foi demonstrada em 2 ensaios clínicos randomizados (ECR) que testaram programas educacionais, incluindo dispositivos para automedicação de sódio na urina em pacientes com DRC em estágio G3-4^{75,76}. Nos 2 ensaios foram registradas reduções muito modestas na excreção urinária de sódio em 24 horas e na pressão sistólica ambulatorial de 24 horas, equivalente a cerca de 2 mmHg. A adesão a uma dieta pobre em sódio continua sendo uma necessidade clínica não atendida em pacientes com DRC não dialíticos. O estudo de Agarwal et al⁷⁷ registrou que a clortalidona adicionada aos diuréticos de alça em pacientes hipertensos com DRC resistentes ao tratamento melhora com segurança os valores de monitoramento ambulatorial da PA em 24 horas.

Porém, tanto a furosemida quanto as tiazidas são usadas menos do que o necessário em pacientes com DRC⁷⁸. O uso inadequado de diuréticos na DRC se deve à necessidade de uma vigilância mais rigorosa dos pacientes tratados com esses medicamentos, o que não pode ser garantido em contextos com recursos limitados. Biomarcadores da função do VE e do status do volume, como o peptídeo natriurético cerebral (BNP) e o pró-BNP, não foram testados especificamente como referências no tratamento de pacientes com DRC. Em pacientes com insuficiência cardíaca com fração de ejeção (FE) reduzida, uma estratégia de terapia com NT-proBNP não foi mais eficaz do que ade tratamento usual na obtenção de melhores resultados⁷⁹.

A espectroscopia de impedância corporal, que detecta sobrecarga de fluidos, pode ser útil na identificação de pacientes com DRC que apresentam sobrecarga de fluidos (cerca de 40%) e aqueles com depleção de volume (cerca de 20%)^{80,81}. A ultrassonografia pulmonar detecta o acúmulo de água na área mais crítica do sistema circulatório em um estágio pré-clínico e pode, portanto, ser importante para orientar o tratamento em pacientes com DRC, que normalmente apresentam disfunção do VE⁸². O Lung Ultrasound Study⁸³ mostraram que a aplicação sistemática dessa técnica reduziu o risco de episódios repetidos de insuficiência cardíaca descompensada e eventos

cardiovasculares em pacientes em hemodiálise, mas encontrou diferença no desfecho primário, que foi composto por morte por todas as causas, infarto do miocárdio não fatal e insuficiência cardíaca descompensada.

São necessários estudos para avaliar outras metas de redução de sódio em pacientes com DRC. Da mesma forma, são necessários estudos que avaliem a sobrecarga hídrica por meio da ultrassonografia pulmonar ou da espectroscopia de impedância corporal no manejo da insuficiência cardíaca em pacientes com DRC, considerando que a insuficiência cardíaca, juntamente com o infarto agudo do miocárdio, é a segunda causa cardiovascular de morte na população em diálise⁸⁴.

6.2 TRATAMENTO FARMACOLÓGICO DA HIPERTENSÃO

A meta de PA em pacientes com DRC é definida pelas diretrizes atuais do KDIGO como inferior a 120/80 mmHg⁷³. A recomendação do KDIGO especifica que a PA deve ser medida pela PA padronizada de consultório, a métrica adotada no Systolic Blood Pressure Trial⁸⁵. Como a PA de consultório padronizada é difícil de implementar fora de clínicas especializadas e devido ao risco potencial de eventos adversos em uma população frágil e multimórbida, como a população com DRC, uma meta mais conservadora (<130/80 mmHg) é considerada mais segura e apropriada^{86,87}.

Com base em estudos, as diretrizes do KDIGO recomendam iniciar o tratamento da hipertensão com um inibidor da enzima conversora de angiotensina (IECA) ou com um bloqueador do receptor de angiotensina (BRA) em pacientes com DRC em estágio 1–4 com DM2 e albuminúria (≥ 3 mg/mmol ou ≥ 30 mg/g) e sugerir os mesmos medicamentos para quem não tem diabetes. Além disso, os IECA e os BRA são sugeridos como tratamento inicial em pacientes com DM2 e DRC, ou seja, TFG < 60 mL/min/1,73 m² sem albuminúria, mas não em pacientes não diabéticos. Essas diretrizes recomendam a não aplicação de bloqueio duplo do sistema renina-angiotensina (qualquer combinação de IECA, BRA e inibidores diretos da renina) em pacientes com DRC com ou sem diabetes⁸⁸.

O KDIGO também considera que os antagonistas dos receptores mineralocorticoides são eficazes para o tratamento da hipertensão refratária, mas podem causar hipercalemia ou um declínio na função renal, especialmente entre pacientes com baixa TFG. Em pacientes transplantados renais, a meta de PA é definida em <130/80 mmHg, sendo identificada como um ponto prático e não como uma recomendação. Os IECA e os antagonistas dos canais de cálcio são recomendados como tratamento inicial em pacientes transplantados renais, sendo essa recomendação também apoiada por uma meta-análise⁸⁸.

Em pacientes em tratamento de diálise crônica, o número de ensaios clínicos que testam anti-hipertensivos é limitado e nenhuma recomendação formal para metas de PA pode ser feita. O grupo de trabalho European CV Medicine (EURECAm) da European Renal Association (ERA) indica que a monitorização ambulatorial da PA (MAPA) estendida para 48 h é

aconselhável para o diagnóstico e monitoramento da hipertensão nesses pacientes, propondo uma meta de PA <130/80 mmHg. Além disso, observa que as medições da PA pré e pós-diálise são inadequadas para o diagnóstico e tratamento da hipertensão nesta população⁸⁹. Um consenso anterior da American Society of Nephrology e da American Society of Hypertension estabeleceu uma meta mais conservadora para o tratamento, equivalente a <140/90 mmHg⁹⁰.

Em relação ao uso de agentes anti-hipertensivos específicos, uma meta-análise de 11 estudos realizada mostrou que os IECA e os BRA não reduzem o risco de eventos cardiovasculares em pacientes em diálise⁹¹. Um estudo randomizado comparando um IECA, o lisinopril, com um betabloqueador, o atenolol, em pacientes em hemodiálise, no entanto, foi interrompido devido à clara superioridade do atenolol na prevenção de eventos cardiovasculares nesta população⁹².

6.3 EXERCÍCIO FÍSICO

Uma revisão sistemática de estudos observacionais mostrou que em pacientes com DRC e em diálise, tanto a atividade física quanto o desempenho físico estão associados a um risco reduzido de mortalidade por todas as causas e DCV⁹³. Uma análise observacional pós-ensaio de longo prazo em 227 pacientes em diálise – os que participaram de um estudo que investigou o efeito do exercício de caminhada no desempenho físico⁹⁴ – identificou que os pacientes randomizados para o braço ativo do estudo tinham um risco altamente significativo de 29% redução de hospitalizações, incluindo por complicações cardiovasculares ao longo de um acompanhamento de 36 meses⁹⁵.

6.4 ANORMALIDADES DE CÁLCIO E FOSFATO E HIPERPARATIREOIDISMO SECUNDÁRIO

Em pacientes com DRC, as decisões de tratamento se baseiam-se principalmente nos níveis séricos de fosfato, cálcio e PTH, e não em medições únicas de biomarcadores individuais. As diretrizes do KDIGO recomendam reduzir os níveis elevados de fosfato sérico para a faixa normal e manter os níveis séricos de cálcio dentro da faixa específica para idade e sexo. As opções de tratamento para reduzir os níveis elevados de fosfato sérico incluem o uso de quelantes de fosfato, a limitação da ingestão de fosfato na dieta e, em pacientes em diálise, o aumento da remoção por diálise se a hiperfosfatemia for persistente⁹⁶.

Nas últimas décadas, vários novos ligantes de fosfato – sevelamer, colestilan, bixalomer, lantânio, cálcio-magnésio, nicotinamida e compostos de ferro – surgiram, sendo alguns deles causadores de efeitos pleiotrópicos⁹⁷. O sevelamer e o citrato férrico reduzem os níveis séricos de FGF23, ou seja, um suposto fator de risco implicado no alto risco cardiovascular de DRC. Porém, devido à falta de ensaios controlados com placebo, considera-se que esses medicamentos possam ter um impacto favorável na doença CV

permanece não testada^{98,99}. Os estudos sobre restrição dietética de fosfato em pacientes com DRC, por sua vez, são de qualidade inferior¹⁰⁰. Porém, levando em conta o efeito nocivo dos alimentos processados na saúde humana¹⁰¹, a limitação de alimentos processados que contenham aditivos à base de fosfato parece justificável em pacientes com DRC e em diálise, como também recomendado pelas diretrizes do KDIGO⁹⁶.

A prescrição adequada de diálise ajuda a manter os níveis séricos de fosfato na faixa alvo¹⁰². A hipercalcemia, uma alteração que favorece a calcificação vascular, pode ser evitada com a redução do uso de quelantes de fosfato à base de cálcio e vitamina D e o uso de baixa concentração de cálcio no dialisado (1,25–1,5 mmol/L) em pacientes em diálise. O tratamento do hiperparatireoidismo secundário depende do estágio da DRC. O nível ideal de PTH a ser atingido nos estágios G3-5 que não estão em diálise ainda está mal definido. Por isso, as diretrizes do KDIGO sugerem que os pacientes com níveis acima do limite superior normal ou com níveis crescentes devem ser avaliados para fatores modificáveis, incluindo hiperfosfatemia, hipocalcemia, ingestão elevada de fosfato e deficiência de vitamina D, em vez de tratados com agonistas dos receptores de cálcio, uma classe de medicamentos que suprime diretamente o PTH. Para pacientes em diálise, o nível alvo de PTH recomendado pelo KDIGO é de 2 a 9 vezes o limite superior normal para o ensaio⁹⁶.

As opções de tratamento nestes pacientes incluem cloridrato de cinacalcete, compostos ativos de vitamina D e tratamentos para redução de fosfato ou uma combinação desses tratamentos é utilizada na prática clínica. A análise primária de um ensaio em larga escala testando cinacalcete em pacientes em hemodiálise não mostrou uma redução significativa nos resultados cardiovascular nesta população¹⁰³. A supressão do FGF23 por outro agonista do receptor de cálcio, o etelcalcetido, inibiu a progressão da HVE em comparação com o alfacalcidol em um ensaio randomizado de pacientes em hemodiálise¹⁰⁴. Porém, a HVE é um desfecho substituto fraco para mortalidade por todas as causas e mortalidade cardiovascular na população em hemodiálise¹⁰⁵. Em pacientes com hiperparatireoidismo secundário refratário ao tratamento, a paratireoidectomia subtotal diminui os níveis séricos de PTH e está associada à redução de eventos CV e mortalidade^{106,107}.

6.5 CONTROLE DA ANEMIA

No final da década de 1990, ensaios clínicos foram realizados para testar a hipótese de que uma correção mais completa da anemia por meio de agentes estimuladores da eritropoiese poderia reduzir a DCV e melhorar a qualidade de vida. Porém, danos inesperados na normalização da hemoglobina surgiram em 3 ensaios clínicos publicados em 2006-2009. Portanto, o intervalo de metas de hemoglobina entre pacientes em diálise foi estabelecido em 10–11 g/dL nos EUA e 10–12 g/dL na Europa¹⁰⁸⁻

110.

Mais recentemente, os inibidores da enzima prolil hidroxilase induzida por hipóxia (HIF-PHI), uma classe de medicamentos orais que aumentam os níveis de eritropoietina endógena, foram testados em grandes ensaios clínicos para avaliar a possibilidade de que possam levar a hemoglobina aos alvos desejados. Esses agentes são promissores para responder a uma necessidade não atendida de tratamentos não injetáveis, especialmente em pacientes com DRC que não estão em diálise, assim como naqueles em diálise peritoneal. Porém, não parecem oferecer uma vantagem clara para o tratamento da anemia na hemodiálise. Em 2021, a European Medicines Association aprovou roxadustat para o tratamento da anemia sintomática em pacientes com DRC, enquanto o comitê da Food and Drug Administration votou contra a aprovação desse medicamento¹¹¹⁻¹¹³.

O ferro administrado por via intravenosa tem sido o padrão de tratamento entre pacientes em diálise. Um ensaio aberto e randomizado descobriu que um regime de altas doses de ferro intravenoso administrado de forma proativa estava associado a menos eventos cardiovasculares em comparação com um regime de baixas doses, administrado de forma reativa e resultou na administração de doses mais baixas do agente estimulador da eritropoiese¹¹⁴.

6.6 TRATAMENTO DA DISLIPIDEMIA

6.6.1 Redução de LDL com terapias à base de estatinas

Na população geral, a redução do colesterol LDL obtida com a terapia com estatinas está associada à redução proporcional de eventos vasculares¹¹⁵. Essas relações parecem modificadas em pacientes com DRC. De acordo com dados de meta-análise, os efeitos da redução do colesterol LDL com regimes baseados em estatinas nos eventos cardiovasculares foram progressivamente atenuados em todos os estratos da TFGe, indicando um aumento da gravidade da DRC sem demonstrar qualquer redução do risco em doentes em diálise¹¹⁶.

6.6.2 Outras terapias de redução de LDL

Alirocumabe e evolocumabe, medicamentos licenciados para uso clínico, são anticorpos monoclonais que atuam como inibidores da pró-proteína convertase subtilisina kexin tipo 9 (PCSK9). Ambos os anticorpos reduzem os níveis de colesterol LDL e Lp(a) e os principais eventos cardiovasculares em pacientes já tratados com estatinas^{117,118}. A redução absoluta de eventos cardiovasculares observada com evolocumabe em comparação ao placebo foi maior em pacientes com DRC mais grave¹¹⁸. Um oligonucleotídeo antisense direcionado a hepatócitos e ao mRNA de Lp(a) foi recentemente testado em ensaios clínicos randomizados de Fase 1 e 2. Porém, pacientes com TFG <60 mL/min/1,73m² ou com relação albumina/creatinina urinária ≥100 mg/g foram excluídos do estudo¹¹⁹.

4.8 Não adesão em pacientes com DRC

Devido à elevada carga de medicamentos prescritos para reduzir a progressão da DRC, hipertensão e DCV, e outras comorbidades, os pacientes com DRC representam uma população com risco muito elevado de má adesão à medicação¹²⁰. Em uma revisão sistemática de 27 estudos de pacientes com DRC que não estavam em terapia renal substitutiva, a prevalência combinada de não adesão à medicação foi de 39%¹²¹. Os fatores de risco para a não adesão incluem uma elevada carga de comprimidos, eventuais eventos adversos de medicação, perturbações cognitivas e, muitas vezes, uma baixa literacia em saúde. A baixa adesão à medicação autorrelatada tem sido associada a um risco aumentado de progressão da DRC¹²².

Na prática clínica, a questão crítica é a detecção da não adesão. Os métodos simples (entrevistas, questionários) tendem a ser relativamente pouco confiáveis e os que fornecem a melhor informação (monitorização eletrônica, medições de medicamentos) tendem a ser mais caros e exigentes de infraestruturas¹²³. O método ideal deve comprovar a ingestão do medicamento e fornecer histórico de dosagem. Até agora, nenhum dos métodos acessíveis preenche ambos os critérios. O teste de adesão química utilizando técnicas de cromatografia líquida e espectrometria de massa é atualmente considerado a abordagem preferida para detectar a não adesão, medindo a presença ou ausência de medicamentos na urina ou no plasma¹²⁴.

A implementação desta abordagem não só detecta a não adesão, mas também tende a melhorar a adesão ao medicamento, fornecendo feedback ao paciente. Porém, o teste tem alto custo e está disponível apenas em um número limitado de laboratórios. Além disso, uma limitação dessa abordagem é a adesão do jaleco branco, em que os pacientes melhoram sua adesão ao tratamento nos dias que antecedem às consultas médicas. O cuidado em equipe, envolvendo vários profissionais de saúde, é cada vez mais recomendado para gerenciar prescrições de medicamentos complexos e apoiar a adesão medicamentosa a longo prazo¹²⁵.

REFERÊNCIAS

1. Hill NR, Fatoba ST, Oke JL, Hirst JA, O'Callaghan CA, Lasserson DS, et al. Global prevalence of chronic kidney disease - a systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2016;11:e0158765.
2. 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.
3. Keith DS, Nichols GA, Gullion CM, Brown JB, Smith DH. Longitudinal follow-up and outcomes among a population with chronic kidney disease in a large managed care organization. *Arch Intern Med*. 2004;164:659–663.

4. Stenvinkel P, Larsson TE. Chronic kidney disease: a clinical model of premature aging. *Am J Kidney Dis.* 2013;62:339–351.
5. Merino A, Portolés J, Selgas R, Ojeda R, Buendia P, Ocaña J, et al. Effect of different dialysis modalities on microinflammatory status and endothelial damage. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2010;5:227–234.
6. Vanholder R, Massy Z, Argiles A, Spasovski G, Verbeke F, Lameire N, et al. Chronic kidney disease as cause of cardiovascular morbidity and mortality. *Nephrol Dial Transplant.* 2005;20:1048–1056.
7. Carracedo J, Alique M, Ramirez-Carracedo R, Bodega G, Ramirez R. Endothelial extracellular vesicles produced by senescent cells: pathophysiological role in the cardiovascular disease associated with all types of diabetes mellitus. *Curr Vasc Pharmacol.* 2018;17:447–454.
8. Jun M, Lv J, Perkovic V, Jardine MJ. Managing cardiovascular risk in people with chronic kidney disease: a review of the evidence from randomized controlled trials. *Ther Adv Chronic Dis.* 2011;2:265–278.
9. Sanguankeo A, Upala S, Cheungpasitporn W, Ungprasert P, Knight EL. Effects of statins on renal outcome in chronic kidney disease patients: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One.* 2015;10:e0132970.
10. Matsushita K, van der Velde M, Astor BC, Woodward M, Levey AS, de Jong PE, Coresh J, Gansevoort RT, El-Nahas M, Eckardt KU, Kasiske BL, Tonelli M, Hemmelgarn B, Wang Y, Atkins RC, Polkinghorne KR, Chadban SJ, Shankar A, Klein R, Klein BEK, Wang H, Wang F, Zhang L, Liu L, Shlipak M, Sarnak MJ, Katz R, Fried LP, Jafar T, Islam M, Hatcher J, Poulter N, Chaturvedi N, Rothenbacher D, Brenner H, Raum E, Koenig W, Fox CS, Hwang SJ, Meigs JB, Cirillo M, Hallan S, Lydersen S, Holmen J, Shlipak M, Sarnak MJ, Katz R, Fried LP, Roderick P, Nitsch D, Fletcher A, Bulpitt C, Ohkubo T, Metoki H, Nakayama M, Kikuya M, Imai Y, Jassal SK, Barrett-Connor E, Bergstrom J, Warnock DG, Muntner P, Judd S, McClellan WM, Cushman M, Howard G, McClure LA, Jee SH, Kimm H, Yun JE, Wen CP, Wen SF, Tsao CK, Tsai MK, Ärnlöv J, Auguste P, Veldhuis K, Camarata L, Thomas B, Manley T. Association of estimated glomerular filtration rate and albuminuria with all-cause and cardiovascular mortality in general population cohorts: a collaborative meta-analysis. *Lancet* 2010;375:2073–2081.
11. Smith DH, Thorp ML, Gurwitz JH, McManus DD, Goldberg RJ, Allen LA, Hsu G, Sung SH, Magid DJ, Go AS. Chronic kidney disease and outcomes in heart failure with preserved versus reduced ejection fraction. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2013;6:333–342.
12. Antlanger M, Aschauer S, Kopecky C, Hecking M, Kovarik JJ, Werzowa J, Mascherbauer J, Genser B, Säemann MD, Bonderman D. Heart failure with preserved and reduced ejection fraction in hemodialysis patients: prevalence, disease prediction and prognosis. *Kidney Blood Press Res* 2017;42:165–176.

13. Kelly DM, Ademi Z, Doehner W, Lip GYH, Mark P, Toyoda K, Wong CX, Sarnak M, Cheung M, Herzog CA, Johansen KL, Reinecke H, Sood MM. Chronic kidney disease and cerebrovascular disease. *Stroke* 2021;52:e328-e346.
14. Masson P, Webster AC, Hong M, Turner R, Lindley RI, Craig JC. Chronic kidney disease and the risk of stroke: a systematic review and meta-analysis. *Nephrol Dial Transplant* 2015;30: 1162–1169.
15. Lee M, Saver JL, Chang KH, Ovbiagele B. Level of albuminuria and risk of stroke: systematic review and meta-analysis. *Cerebrovasc Dis* 2010;30:464–469.
16. Lash JP, Go AS, Appel LJ, He J, Ojo A, Rahman M, Townsend RR, Xie D, Cifelli D, Cohan J, Fink JC, Fischer MJ, Gadegbeku C, Hamm LL, Kusek JW, Landis JR, Narva A, Robinson N, Teal V, Feldman HI. Chronic Renal Insufficiency Cohort (CRIC) study: baseline characteristics and associations with kidney function. *Clin J Am Soc Nephrol* 2009;4:1302–1311.
17. Matsushita K, Kwak L, Ballew SH, Grams ME, Selvin E, Folsom AR, Coresh J, Tang W. Chronic kidney disease measures and the risk of abdominal aortic aneurysm. *Atherosclerosis* 2018;279:107–113.
18. Garimella PS, Hart PD, O'Hare A, DeLoach S, Herzog CA, Hirsch AT. Peripheral artery disease and CKD: a focus on peripheral artery disease as a critical component of CKD care. *Am J Kidney Dis* 2012;60:641–654.
19. National Kidney Foundation. K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: Evaluation, classification and stratification. *Am J Kidney Dis* 2002; 39(1): S1-S266.
20. Varma PP, Raman DK, Ramakrishnan TS, Pragnya Singh. Prevalence of early stages of chronic kidney disease in healthy army personnel. *Med J Armed Forces* 2011; 67: 9-14.
21. Levey AS, Bosch JP, Lewis JB, Greene T, Rogers N, Roth D. A more accurate method to estimate glomerular filtration rate from serum creatinine: A new prediction equation. Modification of Diet in Renal Disease Study Group. *Ann Intern Med* 1999; 130: 461-70.
22. Levey AS, Eckardt KU, Tsukamoto Y, *et al.* Definition and classification of chronic kidney disease: A position statement from Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). *Kidney Int* 2005; 67: 2089-100.
23. Culleton BF, Larson MG, Parfrey PS, Kannel WB, Levy D. Proteinuria as a risk factor for cardiovascular disease and mortality in older people: A prospective study. *Am J Med* 2000; 109: 1-8.
24. Grimm RH Jr, Svendsen KH, Kasiske B, Keane WF, Wahi MM. Proteinuria is a risk factor for mortality over 10 years of follow-up. MRFIT Research Group. Multiple risk factor intervention trial. *Kidney Int* 1997; 63: S10-4.
25. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes-2018. Abridged for primary care providers. *Diabetes Care* 2018; 41(1): S1-S9.

26. Dell’Omo G, Penno G, Giorgi D, Mariani M, Pedrinelli R. Association between high-normal albuminuria and risk factors for cardiovascular and renal disease in essential hypertensive men. *Am J Kidney Dis* 2002; 40: 1-8.
27. Orth SR, Stein I, Hallan SI. Smoking: A risk factor for progression of chronic kidney disease and for cardiovascular morbidity and mortality in renal patients-absence of evidence or evidence of absence? *Clin J Am Soc Nephrol* 2008; 3(1): 1-8.
28. Jager A, Kostense PJ, Ruhe HG, et al. Microalbuminuria and peripheral arterial disease are independent predictors of cardiovascular and all-cause mortality, especially among hypertensive subjects: Five-year follow-up of the Hoorn Study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1999; 19: 617-24.
29. Diercks GF, Hillege HL, van Boven A. Relation between albumin in the urine and electrocardiographic markers of myocardial ischemia in patients without diabetes mellitus. *Am J Cardiol* 2001; 88: 771-4.
30. Wachtell K, Olsen MH, Dahlof B, et al. Microalbuminuria in hypertensive patients with electrocardiographic left ventricular hypertrophy: The LIFE study. *J Hypertens* 2002; 20: 405-12.
31. Smink PA, Lambers Heerspink HJ, Gansevoort RT, de Jong PE, Hillege HL, Bakker SJL, de Zeeuw D. Albuminuria, estimated GFR, traditional risk factors, and incident cardiovascular disease: The PREVEND (Prevention of Renal and Vascular Endstage Disease) study. *Am J Kidney Dis* 2012; 60(5): 804-11.
32. Klausen K, Borch-Johnsen K, Feldt-Rasmussen B, et al. Very low levels of microalbuminuria are associated with increased risk of coronary heart disease and death independently of renal function, hypertension, and diabetes. *Circulation* 2004; 110: 32-5.
33. Yuyun MF, Dinneen SF, Edwards OM, Wood E, Wareham NJ. Absolute level and rate of change of albuminuria over 1 year independently predict mortality and cardiovascular events in patients with diabetic nephropathy. *Diabet Med* 2003; 20: 277-82.
34. Ibsen H, Olsen MH, Wachtell K, et al. Reduction in albuminuria translates to reduction in cardiovascular events in hypertensive patients: Losartan Intervention for Endpoint Reduction in Hypertension Study. *Hypertension* 2005; 45: 198-202.
35. Matsushita K, van der Velde M, Astor BC, et al. Association of estimated glomerular filtration rate and albuminuria with all-cause and cardiovascular mortality: A collaborative meta-analysis of general population cohorts. *Lancet* 2010; 375(9731): 2073-81.
36. Stehouwer CDA, Smulders YM. Microalbuminuria and risk for cardiovascular disease: Analysis of potential mechanisms. *J Am Soc Nephrol* 2006; 17: 2106-11.

37. Paisley KE, Beaman M, Tooke JE, Vidya Mohamed-Ali V, Lowe GDO, Shore AC. Endothelial dysfunction and inflammation in asymptomatic proteinuria. *Kidney Int* 2003; 63: 624-33.
38. Henry RMA, Ferreira I, Kostense PJ, et al. Type 2 diabetes is associated with impaired endothelium-dependent, flow-mediated dilation, but impaired glucose metabolism is not. *The Hoorn Study. Atherosclerosis* 2004; 174: 49-56.
39. Nieuwdorp M, Meuwese MC, Vink H, Hoekstra JB, Kastelein JJP, Stroes ES. The endothelial glycocalix: A potential barrier between health and vascular disease. *Curr Opin Lipidol* 2005; 16: 507-11.
40. Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators, Yusuf S, Dagenais G, Pogue J, Bosch J, Sleight P. Vitamin E supplementation and cardiovascular events in high-risk patients. *N Engl J Med* 2000; 342(3): 154-60.
41. Eidelman RS, Hollar D, Hebert PR, Lamas GA, Hennekens CH. Randomized trials of vitamin E in the treatment and prevention of cardiovascular disease. *Arch Intern Med* 2004; 164(14): 1552-6.
42. Subbiah AK, Chhabra YK, Sandeep Mahajan S. Cardiovascular disease in patients with chronic kidney disease: A neglected subgroup. *Heart Asia* 2016; 8(2): 56-61.
43. Jager A, van Hinsbergh VW, Kostense PJ, et al. C-reactive protein and soluble vascular cell adhesion molecule-1 are associated with elevated urinary albumin excretion but do not explain its link with cardiovascular risk. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2002; 22: 593-8.
44. Schram MT, Chaturvedi N, Schalkwijk CG, Fuller JH, Stehouwer CDA; the EURODIAB Prospective Complications Study Group. Markers of inflammation are cross-sectionally associated with microvascular complications and cardiovascular disease in type 1 diabetes: The EURODIAB Prospective Complications Study. *Diabetologia* 2005; 48: 370-8.
45. Levey AS, Bosch JP, Lewis JB, Greene T, Rogers N, Roth D. A more accurate method to estimate glomerular filtration rate from serum creatinine: A new prediction equation. Modification of Diet in Renal Disease Study Group. *Ann Intern Med* 1999; 130: 461-70.
46. Miller WG, Bruns DE, Hortin GL, et al. Current issues in measurement and reporting of urinary albumin excretion. *Clin Chem* 2009; 55: 24-38.
47. Uchida HA, Norii H, Hanayama Y, et al. Steroid pulse therapy impaired endothelial function while increasing plasma high molecule adiponectin concentration in patients with IgA nephropathy. *Nephrol Dial Transplant* 2006; 21: 3475-80.
48. Schwedhelm E, Böger RH. The role of asymmetric and symmetric dimethylarginines in renal disease. *Nat Rev Nephrol* 2011; 7(5): 275-85.

49. Kielstein JT, Frölich JC, Haller H, Ritz E, Fliser D. Marked increase of asymmetric dimethylarginine in patients with incipient primary chronic renal disease. *J Am Soc Nephrol* 2003; 13: 170-6.
50. Schepers E, Glorieux G, Dhondt A, Leybaert L, Vanholder R. Role of symmetric dimethylarginine in vascular damage by increasing ROS via store-operated calcium influx in monocytes. *Nephrol Dial Transplant* 2009; 24: 1429-35.
51. Böger RH, Darius H, Atzler D, et al. Asymmetric dimethylarginine as independent risk marker for mortality in ambulatory patients with peripheral arterial disease. *J Intern Med* 2011; 269: 349-61.
52. Schulze F, Wesemann R, Schwedhelm E, et al. Symmetric dimethylarginine predicts all-cause mortality following ischemic stroke. *Atherosclerosis* 2010; 208: 518-23.
53. Puschett JB, Agunanne E, Uddin MN. Emerging role of the bufadienolides in cardiovascular and kidney diseases. *Am J Kidney Dis* 2010; 56: 359-70.
54. Bagrov AY, Agalakova NI, Kashkin VA, Fedorova OV. Endogenous cardiotonic steroids and differential patterns of sodium pump inhibition in NaCl-loaded salt-sensitive and normotensive rats. *Am J Hypertens* 2009; 22(5): 559-63.
55. Meneton P, Jeunemaitre X, de Wardener HE, MacGregor GA. Links between dietary salt intake, renal salt handling, blood pressure, and cardiovascular diseases. *Physiol Rev* 2005; 85: 679-715.
56. Elkareh J, Periyasamy SM, Shidyak A, et al. Marinobufagenin induces increases in procollagen expression in a process involving protein kinase C and Fli-1: implications for uremic cardiomyopathy. *Am J Physiol Renal Physiol* 2009; 296: F1219-26.
57. Fedorova LV, Raju V, El-Okdi N. The cardiotonic steroid hormone marinobufagenin induces renal fibrosis: Implication of epithelial-to-mesenchymal transition. *Am J Physiol Renal Physiol* 2009; 296:F922-34.
58. Cerasola G, Nardi E, Palermo A, Mulè G, Cottone S. Epidemiology and pathophysiology of left ventricular abnormalities in chronic kidney disease: A review. *J Nephrol* 2011; 24: 1.
59. Nardi E, Palermo A, Mulè G, Cusimano P, Cottone S, Cerasola G. Left ventricular hypertrophy and geometry in hypertensive patients with chronic kidney disease. *J Hypertens* 2009; 27: 633-41.
60. Cerasola G, Nardi E, Mulè G. Left ventricular mass in hypertensive patients with mild-to-moderate reduction of renal function. *Nephrology* 2010; 15: 203-10.
61. Weiner DE, Tighiouart H, Vlagopoulos PT, et al. Effects of anemia and left ventricular hypertrophy on cardiovascular disease in patients with chronic kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 2005; 16(6): 1803-10.

62. Gutierrez O, Isakova T, Rhee E. Fibroblast growth factor-23 mitigates hyperphosphatemia but accentuates calcitriol deficiency in chronic kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 2005; 16: 2205-15.
63. Gutiérrez OM, Januzzi JL, Isakova T. Fibroblast growth factor-23 and left ventricular hypertrophy in chronic kidney disease. *Circulation* 2009; 119: 2545-52.
64. Mirza M, Larsson A, Melhus H, Lind L, Larsson T. Serum intact FGF-23 associate with left ventricular mass, hypertrophy and geometry in an elderly population. *Atherosclerosis* 2009; 207: 546- 51.
65. Aoki J, Ikari Y, Nakajima H. Clinical and pathologic characteristics of dilated cardiomyopathy in hemodialysis patients. *Kidney Int* 2005; 67: 333-40.
66. Astor BC, Shafi T, Hoogeveen RC, et al. Novel markers of kidney function as predictors of esrd, cardiovascular disease, and mortality in the general population. *Am J Kidney Dis* 2012; 59: 653-62.
67. Herzog CA, Natwick T, Li S, Charytan DM. Comparative utilization and temporal trends in cardiac stress testing in U.S. Medicare beneficiaries with and without chronic kidney disease. *J Am Coll Cardiol Img* 2019;12:1420–6.
68. Winther S, Svensson M, Jorgensen HS, et al. Diagnostic performance of coronary CT angiography and myocardial perfusion imaging in kidney transplantation candidates. *J Am Coll Cardiol Img* 2015;8:553–62.
69. Wang LW, Fahim MA, Hayen A, et al. Cardiac testing for coronary artery disease in potential kidney transplant recipients. *Cochrane Database Syst Rev* 2011;12:CD008691.
70. Patel RK, Mark PB, Johnston N, et al. Prognostic value of cardiovascular screening in potential renal transplant recipients: a single-center prospective observational study. *Am J Transplant* 2008;8:1673–83.
71. Nakano T, Ninomiya T, Sumiyoshi S, et al. Association of kidney function with coronary atherosclerosis and calcification in autopsy samples from Japanese elders: the Hisayama study. *Am J Kidney Dis* 2010;55:21–30.
72. Winther S, Svensson M, Jorgensen HS, et al. Repeated contrast administration is associated with low risk of postcontrast acute kidney injury and long-term complications in patients with severe chronic kidney disease. *Am J Transplant* 2016;16:897–907.
73. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Blood Pressure Work Group. KDIGO 2021 clinical practice guideline for the management of blood pressure in chronic kidney disease. *Kidney Int* 2021;99:S1–S87.
74. Mills KT, Chen J, Yang W, Appel LJ, Kusek JW, Alper A, Delafontaine P, Keane MG, Mohler E, Ojo A, Rahman M, Ricardo AC, Soliman EZ, Steigerwalt S, Townsend R, He J; Chronic Renal Insufficiency Cohort (CRIC) Study Investigators. Sodium excretion and the risk of cardiovascular disease in patients with chronic kidney disease. *JAMA* 2016;315:2200–2210.

75. Meuleman Y, Hoekstra T, Dekker FW, Navis G, Vogt L, van der Boog PJM, Bos WJW, van Montfrans GA, van Dijk S, Boeschoten EW, Verduijn M, ten Brinke L, Spijker A, Kwakernaak AJ, Humalda JK, van Hirtum T, Bokelaar R, Loos ML, Bakker-Edink A, Poot C, Ciere Y, Zwaard S, Veldscholte G, Heuveling L, Storm M, Prantl K. Sodium restriction in patients with CKD: a randomized controlled trial of self-management support. *Am J Kidney Dis* 2017;69:576–586.
76. Panuccio V, Mallamaci F, Pizzini P, Tripepi R, Garofalo C, Parlongo G, Caridi G, Provenzano M, Mafrica A, Simone G, Cutrupi S, D'Arrigo G, Porto G, Tripepi G, Nardellotto A, Meneghel G, Dattolo P, Pizzarelli F, Rapisarda F, Ricchiuto A, Fatuzzo P, Verdesca S, Gallieni M, Gesualdo L, Conte G, Plebani M, Zoccali C. Reducing salt intake by urine chloride self-measurement in non-compliant patients with chronic kidney disease followed in nephrology clinics: a randomized trial. *Nephrol Dial Transplant* 2021;36:1192–1199.
77. Agarwal R, Sinha AD, Cramer AE, Balmes-Fenwick M, Dickinson JH, Ouyang F, Tu W. Chlorthalidone for hypertension in advanced chronic kidney disease. *N Engl J Med* 2021; 385:2507–2519.
78. De Nicola L, Minutolo R, Chiodini P, Zoccali C, Castellino P, Donadio C, Strippoli M, Casino F, Giannattasio M, Petrarulo F, Virgilio M, Laraia E, di Iorio BR, Savica V, Conte G. Global approach to cardiovascular risk in chronic kidney disease: reality and opportunities for intervention. *Kidney Int* 2006;69:538–545.
79. Felker GM, Anstrom KJ, Adams KF, Ezekowitz JA, Fiuzat M, Houston-Miller N, Januzzi JL, Mark DB, Piña IL, Passmore G, Whellan DJ, Yang H, Cooper LS, Leifer ES, Desvigne-Nickens P, O'Connor CM. Effect of natriuretic peptide-guided therapy on hospitalization or cardiovascular mortality in high-risk patients with heart failure and reduced ejection fraction: a randomized clinical trial. *JAMA* 2017;318:713–720.
80. Khan YH, Sarriff A, Adnan AS, Khan AH, Mallhi TH. Chronic kidney disease, fluid overload and diuretics: a complicated triangle. *PLoS One* 2016;11(7):e0159335.
81. Verdalles U, de Vinuesa SG, Goicoechea M, Quiroga B, Reque J, Panizo N, Arroyo D, Luño J. Utility of bioimpedance spectroscopy (BIS) in the management of refractory hypertension in patients with chronic kidney disease (CKD). *Nephrol Dial Transplant* 2012; 27(Suppl 4):iv31–iv35.
82. Zoccali C, Mallamaci F, Picano E. Detecting and treating lung congestion with kidney failure. *Clin J Am Soc Nephrol* 2022;17:757–765.
83. Zoccali C, Torino C, Mallamaci F, Sarafidis P, Papagianni A, Ekart R, Hojs R, Klinger M, Letachowicz K, Fliser D, Seiler-Mußler S, Lizzi F, Wiecek A, Miskiewicz A, Siamopoulos K, Balafa O, Slotki I, Shavit L, Stavroulopoulos A, Covic A, Siriopol D, Massy ZA, Seidowsky A, Battaglia Y, Martinez-Castelao A, Polo-Torcal C, Coudert-Krier MJ, Rossignol P, Fiaccadori E, Regolisti G, Hannedouche T, Bachelet T, Jager KJ, Dekker FW, Tripepi R, Tripepi G,

- Gargani L, Sicari R, Picano E, London GM. A randomized multicenter trial on a lung ultrasound-guided treatment strategy in patients on chronic hemodialysis with high cardiovascular risk. *Kidney Int* 2021;100:1325–1333.
84. Saravanan P, Davidson NC. Risk assessment for sudden cardiac death in dialysis patients. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2010;3:553–559.
85. SPRINT Research Group; Wright JT Jr, Williamson JD, Whelton PK, Snyder JK, Sink KM, Rocco MV, Reboussin DM, Rahman M, Oparil S, Lewis CE, Kimmel PL, Johnson KC, Goff DC Jr, Fine LJ. A randomized trial of intensive versus standard blood-pressure control. *N Engl J Med* 2015; 373:2103–2116.
86. Dasgupta I, Zoccali C. Is the KDIGO systolic blood pressure target <120 mm Hg for chronic kidney disease appropriate in routine clinical practice? *Hypertension* 2022;79:4–11.
87. Whelton PK, Carey RM, Aronow WS, Casey DE Jr, Collins KJ, Himmelfarb CD, DePalma SM, Gidding S, Jamerson JA, Jones DW, MacLaughlin EJ, Muntner P, Ovbiagele B, Smith SC Jr, Spencer CC, Stafford RS, Taler SJ, Thomas RJ, Williams KA Sr, Williamson JD, Wright JT Jr. ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APhA/ASH/ASPC/NMA/PCNA guideline for the prevention, detection, evaluation, and management of high blood pressure in adults: executive summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association task force on clinical practice guidelines. *Hypertension*. 2017; 71:1269–1324.
88. Pisano A, Bolignano D, Mallamaci F, D'Arrigo G, Halimi JM, Persu A, Wuerzner G, Sarafidis P, Watschinger B, Burnier M, Zoccali C. Comparative effectiveness of different antihypertensive agents in kidney transplantation: a systematic review and meta-analysis. *Nephrol Dial Transplant* 2020;35:878–887.
89. Sarafidis PA, Persu A, Agarwal R, Burnier M, de Leeuw P, Ferro CJ, Halimi J-M, Heine GH, Jadoul M, Jarraya F, Kanbay M, Mallamaci F, Mark PB, Ortiz A, Parati G, Pontremoli R, Rossignol P, Ruilope L, van der Niepen P, Vanholder R, Verhaar MC, Wiecek A, Wuerzner G, London GM, Zoccali C. Hypertension in dialysis patients: a consensus document by the European Renal and Cardiovascular Medicine (EURECA-m) working group of the European Renal Association-European Dialysis and Transplant Association (ERA-EDTA) and the hypertension and the kidney working group of the European Society of Hypertension (ESH). *Nephrol Dial Transplant* 2017;32:620–640.
90. Agarwal R, Flynn J, Pogue V, Rahman M, Reisin E, Weir MR. Assessment and management of hypertension in patients on dialysis. *J Am Soc Nephrol* 2014;25:1630–1646.
91. Liu Y, Ma X, Zheng J, Jia J, Yan T. Effects of angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin receptor blockers on cardiovascular events

and residual renal function in dialysis patients: a meta-analysis of randomised controlled trials. *BMC Nephrol* 2017;18(1):206.

92. Agarwal R, Sinha AD, Pappas MK, Abraham TN, Tegegne GG. Hypertension in hemodialysis patients treated with atenolol or lisinopril: a randomized controlled trial. *Nephrol Dial Transplant* 2014;29:672–681.

93. MacKinnon HJ, Wilkinson TJ, Clarke AL, Gould DW, O'Sullivan TF, Xenophontos S, Watson EL, Singh SJ, Smith AC. The association of physical function and physical activity with all-cause mortality and adverse clinical outcomes in nondialysis chronic kidney disease: a systematic review. *Ther Adv Chronic Dis* 2018;9:209–226.

94. Manfredini F, Mallamaci F, D'Arrigo G, Baggetta R, Bolignano D, Torino C, Lamberti N, Bertoli S, Ciurlino D, Rocca-Rey L, Barillà A, Battaglia Y, Rapanà RM, Zuccalà A, Bonanno G, Fatuzzo P, Rapisarda F, Rastelli S, Fabrizi F, Messa P, de Paola L, Lombardi L, Cupisti A, Fuiano G, Lucisano G, Summaria C, Felisatti M, Pozzato E, Malagoni AM, Castellino P, Aucella F, Elhafeez SA, Provenzano PF, Tripepi G, Catizone L, Zoccali C. Exercise in patients on dialysis: a multicenter, randomized clinical trial. *J Am Soc Nephrol* 2017;28:1259–1268.

95. Mallamaci F, D'Arrigo G, Tripepi G, Lamberti N, Torino C, Manfredini F, Zoccali C. Long-term effect of physical exercise on the risk for hospitalization and death in dialysis patients: a post-trial long-term observational study. *Clin J Am Soc Nephrol* 2022;17: 1176–1182.

96. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD-MBD Update Work Group. KDIGO 2017 clinical practice guideline update for the diagnosis, evaluation, prevention, and treatment of chronic kidney disease–mineral and bone disorder (CKD-MBD). *kidney int suppl.* 2017;7:1-59. *Kidney Int Suppl* 2017; 7(3):e1.

97. Floege J. Phosphate binders in chronic kidney disease: an updated narrative review of recent data. *J Nephrol* 2020;33:497–508.

98. Oliveira RB, Cancela ALE, Gracioli FG, dos Reis LM, Draibe SA, Cuppari L, Carvalho AB, Jorgetti V, Canziani ME, Moysés RMA. Early control of PTH and FGF23 in normophosphatemic CKD patients: a new target in CKD-MBD therapy? *Clin J Am Soc Nephrol* 2010;5: 286–291.

99. Koiwa F, Kazama JJ, Tokumoto A, Onoda N, Kato H, Okada T, Nii-Kono T, Fukagawa M, Shigematsu T. Sevelamer hydrochloride and calcium bicarbonate reduce serum fibroblast growth factor 23 levels in dialysis patients. *Ther Apher Dial* 2005;9:336–339.

100. Liu Z, Su G, Guo X, Wu Y, Liu X, Zou C, Zhang L, Yang Q, Xu Y, Ma W. Dietary interventions for mineral and bone disorder in people with chronic kidney disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2015;2015(9):CD010350.

101. Srour B, Fezeu LK, Kesse-Guyot E, Allès B, Méjean C, Andrianasolo RM, Chazelas E, Deschasaux M, Hercberg S, Galan P, Monteiro CA, Julia C,

Touvier M. Ultra-processed food intake and risk of cardiovascular disease: prospective cohort study (NutriNet-Santé). *BMJ* 2019;365:l1451.

102. Messa P, Cerutti R, Brezzi B, Alfieri C, Cozzolino M. Calcium and phosphate control by dialysis treatments. *Blood Purif* 2009;27:360–368.

103. EVOLVE Trial Investigators; Chertow GM, Block GA, Correa-Rotter R, Drüeke TB, Floege J, Goodman WG, Herzog CA, Kubo Y, London GM, Mahaffey KW, Christian T, Mix H, Moe SM, Trotman M-L, Wheeler DC, Parfrey PS. Effect of cinacalcet on cardiovascular disease in patients undergoing dialysis. *N Engl J Med* 2012; 367:2482–2494.

104. Dörr K, Kammer M, Reindl-Schwaighofer R, Lorenz M, Prikoszovich T, Marculescu R, Beitzke D, Wielandner A, Erben RG, Oberbauer R. Randomized trial of etelcalcetide for cardiac hypertrophy in hemodialysis. *Circ Res* 2021;128:1616–1625.

105. Badve SV, Palmer SC, Strippoli GFM, Roberts MA, Teixeira-Pinto A, Boudville N, Sci M, Cass A, Hawley CM, Hiremath SS, Pascoe EM, Biostat M, Perkovic V, Whalley GA, Craig JC, Johnson DW. The validity of left ventricular mass as a surrogate end point for all-cause and cardiovascular mortality outcomes in people with CKD: a systematic review and meta-analysis. *Am J Kidney Dis* 2016;68:554–563.

106. Costa-Hong V, Jorgetti V, Gowdak LHW, Moyses RMA, Krieger EM, de Lima JGG. Parathyroidectomy reduces cardiovascular events and mortality in renal hyperparathyroidism. *Surgery* 2007;142:699–703.

107. Komaba H, Taniguchi M, Wada A, Iseki K, Tsubakihara Y, Fukagawa M. Parathyroidectomy and survival among Japanese hemodialysis patients with secondary hyperparathyroidism. *Kidney Int* 2015;88:350–359.

108. Drüeke TB, Locatelli F, Clyne N, Eckardt K-U, Macdougall IC, Tsakiris D, Burger H-U, Scherhag A. Normalization of hemoglobin level in patients with chronic kidney disease and Anemia. *N Engl J Med* 2006;355:2071–2084.

109. Pfeffer MA, Burdmann EA, Chen C-Y, Cooper ME, de Zeeuw D, Eckardt K-U, Feyzi JM, Ivanovich P, Kewalramani R, Levey AS, Lewis EF, McGill JB, McMurray JJV, Parfrey P, Parving H-H, Remuzzi G, Singh AK, Solomon SD, Toto R. A trial of darbepoetin alfa in type 2 diabetes and chronic kidney disease. *N Engl J Med* 2009;361:2019–2032.

110. Singh AK, Szczech L, Tang KL, Barnhart H, Sapp S, Wolfson M, Reddan D. Correction of anemia with epoetin Alfa in chronic kidney disease. *N Engl J Med* 2006;355:2085–2098.

111. Chertow GM, Pergola PE, Farag YMK, Agarwal R, Arnold S, Bako G, Block GA, Burke S, Castillo FP, Jardine AG, Khawaja Z, Koury MJ, Lewis EF, Lin T, Luo W, Maroni BJ, Matsushita K, McCullough PA, Parfrey PS, Roy-Chaudhury P, Sarnak MJ, Sharma A, Spinowitz B, Tseng C, Tumlin J, Vargo DL, Walters KA, Winkelmayer WC, Wittes J, Eckardt K-U. Vadadustat in patients with anemia and non-dialysis-dependent CKD. *N Engl J Med* 2021;384:1589–1600.

112. Singh AK, Carroll K, McMurray JJV, Solomon S, Jha V, Johansen KL, Lopes RD, Macdougall IC, Obrador GT, Waikar SS, Wanner C, Wheeler DC, Więcek A, Blackorby A, Cizman B, Cobitz AR, Davies R, DiMino TL, Kler L, Meadowcroft AM, Taft L, Perkovic V. Daprodustat for the treatment of anemia in patients not undergoing dialysis. *N Engl J Med* 2021;385: 2313–2324.
113. Chen N, Hao C, Peng X, Lin H, Yin A, Hao L, Tao Y, Liang X, Liu Z, Xing C, Chen J, Luo L, Zuo L, Liao Y, Liu B-C, Leong R, Wang C, Liu C, Neff T, Szczech L, Yu K-HP. Roxadustat for anemia in patients with kidney disease not receiving dialysis. *N Engl J Med* 2019;381: 1001–1010.
114. Macdougall IC, White C, Anker SD, Bhandari S, Farrington K, Kalra PA, McMurray JJV, Murray H, Tomson CRV, Wheeler DC, Winearls CG, Ford I. Intravenous iron in patients undergoing maintenance hemodialysis. *N Engl J Med* 2019;380:447–458.
115. Ferro CJ, Mark PB, Kanbay M, Sarafidis P, Heine GH, Rossignol P, Massy ZA, Mallamaci F, Valdivielso JM, Malyszko J, Verhaar MC, Ekart R, Vanholder R, London G, Ortiz A, Zoccali C. Lipid management in patients with chronic kidney disease. *Nat Rev Nephrol* 2018;14: 727–749.
116. Herrington WG, Emberson J, Mihaylova B, Blackwell L, Reith C, Solbu MD, Mark PB, Fellström B, Jardine AG, Wanner C, Holdaas H, Fulcher J, Haynes R, Landray MJ, Keech A, Simes J, Collins R, Baigent C. Impact of renal function on the effects of LDL cholesterol lowering with statin-based regimens: a meta-analysis of individual participant data from 28 randomised trials. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2016;4:829–839.
117. Guedeney P, Giustino G, Sorrentino S, Claessen BE, Camaj A, Kalkman DN, Vogel B, Sartori S, De Rosa S, Baber U. Efficacy and safety of alirocumab and evolocumab: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Eur Heart J* 2022;43:e17–e25.
118. Charytan DM, Sabatine MS, Pedersen TR, Im KA, Park JG, Pineda AL, Wasserman SM, Deedwania P, Olsson AG, Sever PS, Keech AC, Giugliano RP. Efficacy and safety of evolocumab in chronic kidney disease in the FOURIER trial. *J Am Coll Cardiol* 2019;73: 2961–2970.
119. Fernandez-Prado R, Perez-Gomez MV, Ortiz A. Pelacarsen for lowering lipoprotein(a): implications for patients with chronic kidney disease. *Clin Kidney J* 2020;13:753–757.
120. Burnier M, Pruijm M, Wuerzner G, Santschi V. Drug adherence in chronic kidney diseases and dialysis. *Nephrol Dial Transplant* 2015;30:39–44.
121. Tesfaye WH, Erku D, Mekonnen A, Tefera YG, Castelino R, Sud K, Thomas J, Obamiro K. Medication non-adherence in chronic kidney disease: a mixed-methods review and synthesis using the theoretical domains framework and the behavioural change wheel. *J Nephrol* 2021;34:1091–1125.
122. Cedillo-Couvert EA, Ricardo AC, Chen J, Cohan J, Fischer MJ, Krousel-Wood M, Kusek JW, Lederer S, Lustigova E, Ojo A, Porter AC, Sharp LK, Sondheimer J, Diamantidis C, Wang X, Roy J, Lash JP, Appel LJ, Feldman

HI, Go AS, He J, Kusek JW, Lash JP, Rahman M, Rao PS, Townsend RR. Self-reported medication adherence and CKD progression. *Kidney Int Rep* 2018;3:645–651.

123. Burnier M, Egan BM. Adherence in hypertension. *Circ Res* 2019;124:1124–1140.

124. Kotsis F, Schultheiss UT, Wuttke M, Schlosser P, Mielke J, Becker MS, Oefner PJ, Karoly ED, Mohny RP, Eckardt KU, Sekula P, Köttgen A. Self-reported medication use and urinary drug metabolites in the German chronic kidney disease (GCKD) study. *J Am Soc Nephrol* 2021;32(9):2315–2329.

125. Canaud B, Kooman JP, Selby NM, Taal MW, Francis S, Maierhofer A, Kopperschmidt P, Collins A, Kotanko P. Dialysis-induced cardiovascular and multiorgan morbidity. *Kidney Int Rep* 2020;5:1856–1869.

CAPÍTULO 10

O PAPEL DO FIBRINOGÊNIO E SEU ENVOLVIMENTO NAS DOENÇAS CARDIOVASCULARES

Ana Beatriz Monteiro de Vasconcellos;
Andrezza de Oliveira Mendes;
Carlos Otávio Magaldi Filho;
Gustavo Mello Gomes de Matos;
Henrique Heber Sousa Júnior;
Lenny Gabriela Giese Urresti;
Luana Francisca Gonchorek de Paula;
Patrícia Neves Ximenes;
Taís Neves Noujaim Miotto.

RESUMO

O fibrinogênio é uma proteína plasmática crucial na cascata de coagulação sanguínea, desempenhando um papel fundamental na formação de coágulos. No contexto das doenças cardiovasculares, o fibrinogênio tem sido alvo de extenso estudo devido à sua associação com o desenvolvimento e progressão de diversas patologias do sistema cardiovascular. Estudos epidemiológicos têm consistentemente demonstrado uma relação entre níveis elevados de fibrinogênio e um maior risco de doenças cardiovasculares, incluindo aterosclerose, doença arterial coronariana, acidente vascular cerebral e doença arterial periférica. O fibrinogênio pode promover a formação de trombos, contribuindo para a obstrução de vasos sanguíneos e eventos cardiovasculares adversos. Além do seu papel na coagulação, o fibrinogênio também está envolvido em processos inflamatórios e na regulação da função endotelial, o que pode influenciar diretamente a progressão das doenças cardiovasculares. Mecanismos moleculares subjacentes têm sido explorados, revelando interações complexas entre o fibrinogênio e componentes celulares, citocinas pró-inflamatórias e fatores de crescimento. Intervenções terapêuticas visando reduzir os níveis de fibrinogênio ou modular sua atividade estão sendo investigadas como estratégias potenciais para prevenir ou tratar doenças cardiovasculares. Além disso, o fibrinogênio tem sido considerado como um biomarcador útil para avaliar o risco cardiovascular e monitorar a eficácia de intervenções terapêuticas.

Palavras-chave: Fibrinogênio. Doenças cardiovasculares. Coagulação sanguínea. Plaquetas Sanguíneas. Hemostasia

1. FIBRINO GênIO E DOENÇAS CARDIOVASCULARES

As doenças cardiovasculares (DCV) – que compreendem, entre outras, a doença arterial coronariana (DAC), insuficiência cardíaca (IC), o acidente vascular cerebral (AVC) e hipertensão – continuam sendo a principal causa de mortalidade e hospitalização em todo o mundo. Com base nos dados da National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES), a prevalência de DCV, somente nos Estados Unidos, em indivíduos com mais de 20 anos de idade é de 49,2% e de 9,3% excluindo hipertensão. A prevalência de DCV aumenta com a idade, de cerca de 1% da população com idade entre 20 e 39 anos até 42,9% dos homens e 31,3% das mulheres com idade ≥ 80 anos, excluindo hipertensão. A principal causa de morte por DCV em 2019 foi a DAC, responsável por 41,3% das mortes, seguida por AVC (17,2%), hipertensão arterial (11,7%), IC (9,9%) e doenças arteriais (2,8%)¹.

A aterosclerose está subjacente na grande maioria das DCV. A inflamação sistêmica crônica de baixo grau é considerada um fator crítico associado à DCV, com envolvimento de senescência celular, deposição de detritos celulares, composição do microbioma e hematopoiese clonal de potencial indeterminado, componentes genéticos e epigenéticos². Estudos relacionam níveis aumentados de fibrinogênio, refletindo o efeito da inflamação crônica, com risco aumentado de doença coronariana e AVC^{3,4}, enquanto um estudo de randomização mendeliana não revelou nenhum efeito causal do fibrinogênio na DCV⁵.

A conversão do fibrinogênio circulante em fibrina insolúvel e a formação de um coágulo estável é a etapa final da cascata de coagulação, refletindo a capacidade natural do organismo de parar o sangramento após uma lesão. O fibrinogênio, sintetizado no fígado, circula no sangue em concentrações de 2–4 g/L. O fibrinogênio humano é uma glicoproteína de 340 kDa composta por três cadeias polipeptídicas emparelhadas $A\alpha$, $B\beta$ e γ . As seis subunidades são mantidas juntas por 29 ligações dissulfeto no nódulo central da molécula de fibrinogênio⁶.

O fibrinogênio é composto por 3 regiões principais, conectadas por bobinas α -helicoidais, incluindo uma região E central contendo os terminais N de todas as cadeias polipeptídicas e duas regiões D externas que compreendem os terminais C das cadeias $B\beta$ e γ . A região C-terminal da cadeia $A\alpha$ forma uma estrutura globular localizada próxima à região E central. A trombina cliva especificamente 2 fibrinopeptídeos A (FpA) dos terminais N das cadeias $A\alpha$ do fibrinogênio, resultando na formação do monômero desA-fibrina com locais de ligação expostos⁶.

A liberação de fibrinopeptídeos B (FpB) dos terminais N das cadeias $B\beta$ não é necessária para a polimerização da fibrina e ocorre a uma taxa mais lenta. Os monômeros de fibrina polimerizam por meio de interações não covalentes entre as regiões D e E, com subsequente agregação lateral

promovida, principalmente, por interações de cadeias α - α e cadeias α - γ . Uma fibrina meio escalonada forma uma protofibrila torcida. A agregação lateral de oligômeros de fibrina de fita dupla (protofibrilas de 20 a 25 mer) e a formação de fibras de fibrina mais espessas estão provavelmente associadas à liberação de FpB. Porém, este mecanismo não foi totalmente compreendido. A ramificação é estritamente necessária para a formação de uma estrutura tridimensional de fibrina e geralmente um maior número de pontos de ramificação está associado a segmentos de fibra mais curtos entre eles⁶. Importante notar que a fibrina tem uma extensibilidade única e fibras individuais podem ser alongadas em 300 a 400% antes da ruptura⁷.

A resistência da fibrina à degradação pela plasmina é determinada principalmente pela reticulação covalente, mediada pelo fator ativado (F) XIII, que catalisa a formação de ligações covalentes entre as cadeias γ - γ , γ - α e α - α ⁶. Os ativadores do plasminogênio do tipo tecidual e da uroquinase (tPA e uPA) convertem o plasminogênio em plasmina, sendo esse processo controlado pelo inibidor do ativador do plasminogênio tipo 1 (PAI-1). A liberação aprimorada de PAI-1 de plaquetas, endotélio, hepatócitos e adipócitos inibe diretamente a conversão de plasminogênio em plasmina no sangue circulante. Níveis aumentados de PAI-1 ocorrem nas DCV⁸. Em meta-análise dos estudos disponíveis, os níveis de antígeno PAI-1, mas não a atividade, foram maiores em 6,11 ng/mL em pacientes com eventos cardíacos adversos do que em controles⁹.

A eficiência catalítica da ativação do plasminogênio pelo tPA, mas não pelo uPA, é maior na presença de fibrina como um complexo ternário do que na presença de fibrinogênio. O tPA se liga à fibrina por um domínio de dedo, seguido por uma alteração conformacional que facilita a ligação ao plasminogênio¹⁰. O aumento da incorporação de proteínas antifibrinolíticas na malha de fibrina, como α 2-antiplasmina, PAI-2, TAFI ou componente C3 do complemento, leva à hipofibrinólise por meio de diferentes mecanismos. α 2-Antiplasmina e PAI-2 estão reticulados à fibrina e inibem diretamente a plasmina ou o tPA, respectivamente. Ativado pela trombomodulina, o TAFI cliva os resíduos de lisina C-terminais da fibrina, que são necessários para a ligação do tPA e do plasminogênio¹¹.

Os dados que indicam associações entre níveis mais elevados de fibrinogênio e aumento do risco de DCV são inconsistentes. Porém, o fibrinogênio continua sendo um biomarcador valioso usado na prática clínica de rotina. Há mais de 30 anos foi considerado que não o fibrinogênio em si, mas a estrutura e função do coágulo de fibrina estão envolvidas no desenvolvimento, progressão e manifestações trombóticas da DCV¹².

2. DESCOBERTA DO SISTEMA FIBRINOLÍTICO

No século 18, o anatomista e médico italiano Giovanni Battista Morgagni observou que, em alguns casos, o sangue não coagulava após a morte súbita. Em 1861, Denis descreveu a dissolução espontânea do coágulo post mortem em pacientes com trauma¹³. No final do século 19, foi verificado

que a fibrina dissolvida não conseguia coagular novamente, apesar da adição de trombina. Isso indicou que a quebra do coágulo de fibrina era resultado da digestão enzimática¹⁴. Em 1889, Denys & De Marbaix notaram a existência de uma enzima dormente, que poderia dissolver coágulos sanguíneos, sendo o termo fibrinólise possivelmente usado pela primeira vez por Dastre, em 1893¹⁵.

Os mecanismos exatos por trás da fibrinólise e da regulação do processo ainda eram desconhecidos, mas na primeira metade do século 20 houve um aumento na pesquisa sobre o sistema fibrinolítico, incluindo o desenvolvimento e refinamento de técnicas laboratoriais. Gradualmente, os diferentes componentes do sistema fibrinolítico foram elucidados. Tornou-se evidente que uma enzima adormecida – hoje conhecida como zimogênio – circulava no plasma e poderia ser ativada por diferentes substâncias¹³. Os termos plasminogênio e plasmina foram propostos por Christensen & MacLeod¹⁶, em 1945, rapidamente adotados.

Também foi reconhecido que o plasma continha um ou mais inibidores da atividade fibrinolítica e que esse efeito inibitório poderia ser inativado por substâncias como o clorofórmio ou aliviado por meio do fracionamento do plasma. Em 1948, um artigo publicado por MacFarlane & Biggs¹⁵ resumiu o conhecimento mais avançado do sistema fibrinolítico na época, estabelecendo a plasmina como a principal enzima fibrinolítica, presente na forma de zimogênio na fração globulina do plasma e antiplasmina – atualmente conhecida como α 2-antiplasmina – como principal inibidor da fibrinólise, encontrada na fração albumina.

Era bem conhecido que os coágulos de fibrina se dissolveriam em condições fisiológicas caso fossem deixados em repouso, embora lentamente, indicando atividade espontânea da plasmina. Algumas condições, no entanto, podem induzir um aumento pronunciado na atividade da plasmina, por exemplo, trauma, cirurgia, choque e morte súbita. Considerou-se que a liberação de uma quinase – ou ativador do plasminogênio – na corrente sanguínea estava envolvida, e a fonte foi muito procurada desde o início de 1900, com extensas investigações sobre a atividade fibrinolítica de diferentes tecidos¹⁵.

Em 1952, Astrup & Stage¹⁷ conseguiram extrair a fibrinocinina do tecido cardíaco suíno na forma solúvel em água. Foi descoberto mais tarde que o ativador do plasminogênio tecidual (tPA) é sintetizado no endotélio e liberado após estimulação endotelial, estando, portanto, está presente nos tecidos de todo o organismo. Foi também reconhecida a existência de outros inibidores da fibrinólise, além da antiplasmina, e que possivelmente exerciam seus efeitos antifibrinolíticos por meio da inibição do ativador do plasminogênio^{12,13}. Porém, foi somente na década de 1980, quando ensaios específicos e técnicas de clonagem se tornaram disponíveis, que os inibidores do ativador do plasminogênio 1 e 2 (PAI-1 e PAI-2) foram caracterizados¹³.

O interesse em ativadores extrínsecos do plasminogênio cresceu após a observação de Tillett e Garner, na década de 1930, de que as culturas estreptocócicas continham um ativador de fibrinólise, que parecia funcionar por meio da ativação do plasminogênio, mais tarde denominada estreptoquinase²⁰. Em 1949, a terapia trombolítica com estreptoquinase foi utilizada pela primeira vez para o tratamento de aderências pleurais²¹. Nas décadas seguintes, muitos estudos sobre o uso de estreptoquinase foram realizados, assim como da uroquinase e tPA para a dissolução de trombos intravasculares em, por exemplo, infarto do miocárdio (IM), embolia pulmonar e doença arterial periférica. Embora a trombólise tenha sido amplamente substituída pelo implante de stent coronário percutâneo primário (ICP) no IM, a trombólise com tPA recombinante ainda é usada para o tratamento de embolia pulmonar e no tratamento de AVC onde o efeito benéfico na mortalidade e no resultado funcional após o AVC foi estabelecido^{22,23}.

A atividade fibrinolítica na urina foi descrita em 1947¹⁵, levando à descoberta de outro ativador do plasminogênio, inicialmente denominado uroquinase ou ativador do plasminogênio tipo uroquinase (uPA), presente não apenas na urina, mas também no sangue e na matriz extracelular¹³. Foi também descoberto que o uPA poderia induzir a migração celular e a degradação dos tecidos, enquanto o receptor uPA ligado às células (uPAR) foi descrito e caracterizado na década de 1980²⁴. Durante a inflamação, o uPAR é eliminado da superfície celular e circula na forma solúvel (suPAR).

Desde sua descoberta no início da década de 1990²⁵, o potencial do suPAR como biomarcador diagnóstico e prognóstico tem sido utilizado em várias condições clínicas, incluindo câncer, doenças cardiovasculares, sepse e doença renal aguda e crônica²⁶. Foi discutido se o suPAR é apenas um marcador de ativação imunológica ou se desempenha um papel ativo nos processos fisiopatológicos. Porém, foi documentado que se trata de um eliminador de uPA circulante, sendo um quimiotaxante para neutrófilos. Assim, poderia ser um futuro alvo de tratamento em uma série de condições inflamatórias²⁷.

Conforme os estudos moleculares sobre o plasminogênio e a plasmina foram realizados utilizando técnicas mais recentes, a lista de substratos conhecidos para a plasmina se expandiu. Hoje, sabe-se que a plasmina cliva não só a fibrina, mas também uma série de proteínas, incluindo fatores de coagulação, hormônios, fatores de crescimento e proteínas da matriz extracelular²⁸. Com isso, foi possível constatar que o sistema fibrinolítico – ou sistema plasminogênio-plasmina – não é apenas um participante importante na trombose e na hemostasia, mas também está envolvido em muitos outros processos, incluindo remodelação tecidual, angiogênese, invasão trofoblástica, desenvolvimento neural e inflamação²⁹.

Esses efeitos são essenciais no crescimento e desenvolvimento fisiológico, mas também podem contribuir para processos fisiopatológicos, como crescimento e invasão tumoral, angioedema ou neovascularização observada, por exemplo, na degeneração macular relacionada à idade³⁰.

3. CONCEITOS ATUAIS

Após a ativação do sistema de coagulação e geração de trombina, a trombina converte o fibrinogênio em fibrina por meio da clivagem dos domínios A e B, permitindo que as moléculas de fibrina polimerizem e formem o coágulo de fibrina insolúvel, que é então estabilizado com a reticulação covalente pelo fator de coagulação XIII. A fibrina reticulada expõe resíduos de lisina, que fornecem uma superfície de ligação para o plasminogênio³¹.

A conversão intravascular de plasminogênio em plasmina é induzida principalmente por tPA. Essa serina protease é ativa, mas sua atividade de conversão de plasminogênio aumenta até 1000 vezes na presença de fibrina, assegurando que, em condições fisiológicas, a atividade intravascular da plasmina seja localizada nos coágulos de fibrina e a ativação disseminada da plasmina evitada³². Por outro lado, a ativação do uPA requer ligação ao seu receptor uPAR, presente nas células do sistema imunológico, células endoteliais, megacariócitos e em outros tecidos, mas não requer colocalização com fibrina, fato que determina a localização da atividade do uPA principalmente nas superfícies celulares³³.

A fibrinólise é regulada por várias proteínas antifibrinolíticas, sendo a $\alpha 2$ -antiplasmina considerada o mais importante inibidor da plasmina. Incorporada no coágulo durante a reticulação da fibrina, a $\alpha 2$ -antiplasmina inibe a plasmina com a formação do complexo plasmina-antiplasmina (PAP)³⁴. Outros reguladores importantes da degradação do coágulo de fibrina são o PAI-1, o PAI-2 e o inibidor da fibrinólise ativável pela trombina (TAFI). Os PAIs são inibidores de serina protease (SERPINS) e exercem seus efeitos antifibrinolíticos com a formação direta de complexos e da inibição de tPA e uPA. O PAI-1 é sintetizado no endotélio e nas plaquetas, sendo o inibidor do ativador do plasminogênio mais abundante in vivo, enquanto o PAI-2 é sintetizado principalmente no tecido placentário e pode estar envolvido na regulação da invasão trofoblástica³⁵.

A carboxipeptidase TAFI é sintetizada no fígado e ativada pela trombina na presença de trombomodulina. A protease ativada (TAFIa) cliva os resíduos de lisina da fibrina e, como os resíduos de lisina são locais de ligação para o plasminogênio, o TAFI compromete a ligação do plasminogênio-fibrina, a ativação do plasminogênio e a degradação da fibrina³⁶. Não são somente as concentrações plasmáticas de proteínas pró e antifibrinolíticas, mas também a própria estrutura do coágulo de fibrina, que influenciam o processo fibrinolítico. As propriedades da rede de fibrina – diâmetro da fibra, densidade e tamanho dos poros – determinam a estabilidade do coágulo e a resistência à lise³⁷.

Essas propriedades são dependentes das concentrações de fibrinogênio e trombina no momento da formação do coágulo. Em baixas concentrações de trombina, o coágulo de fibrina consiste em fibras espessas com uma estrutura frouxa e poros grandes, altamente suscetíveis à fibrinólise.

As concentrações mais altas de trombina, por sua vez, produzem fibras de fibrina mais finas e coágulos de fibrina mais densos com poros menores³⁷.

A estrutura mais densa da fibrina dificulta a difusão do plasminogênio e do tPA, tornando o coágulo mais resistente à lise^{38,39}. Além disso, a ativação aprimorada de FXIII e TAFI pela trombina aumenta a estabilização do coágulo pelo FXIII e diminui a lisabilidade do coágulo com a remoção de resíduos de lisina TAFIa. A concentração plasmática de fibrinogênio também afeta as propriedades do coágulo de fibrina e níveis mais elevados de fibrinogênio resultam em coágulos mais compactos e resistentes à lise⁴⁰. Alterações qualitativas do fibrinogênio, como fosforilação, glicação ou oxidação, podem mudar a estrutura do coágulo, prejudicando a fibrinólise^{41,42}.

4. MEDIÇÃO DA FIBRINÓLISE

Historicamente, os testes de fibrinólise em ambiente clínico têm permanecido muito atrás dos testes de coagulação, especialmente testes sensíveis à redução da capacidade fibrinolítica (hipofibrinólise). Isso ocorre devido a vários motivos. Um deles corresponde ao processo de fibrinólise, que é lento (horas-dias), em comparação ao de coagulação (segundos-minutos). Por isso, é difícil projetar testes com um tempo de resposta clinicamente relevante, que reflitam a fibrinólise *in vivo*. Também é complicado encontrar associações consistentes entre marcadores laboratoriais de fibrinólise e resultados clínicos, devido à falta de padronização intra e interlaboratorial. Nesse caso, as definições de hipo e hiperfibrinólise clinicamente relevantes não são claras⁴³.

Além disso, as opções terapêuticas para modular a fibrinólise têm sido limitadas quando comparadas à variedade de medicamentos anticoagulantes e agentes hemostáticos, reduzindo o interesse pela realização de ensaios para a monitorização da fibrinólise. Porém, vários métodos para medir a fibrinólise estão atualmente disponíveis. O surgimento da turbidez, formação de coágulos e ensaios de lise, ensaios de fluorescência para geração de plasmina, desenvolvimento de métodos de imagem microscópica e, nos últimos anos, modificação de testes viscoelásticos para aumento da sensibilidade à hiper e hipofibrinólise, contribuíram para a pesquisa da fibrinólise e têm promovido uma melhor compreensão da fibrinólise⁴³, conforme descrito a seguir.

4.1 OBSERVAÇÕES E MÉTODOS INICIAIS

As primeiras observações da atividade fibrinolítica se basearam na inspeção visual da formação de coágulos e conseqüente dissolução no sangue total ou plasma. Isso promoveu uma melhor noção funcional da velocidade intrínseca da fibrinólise do paciente, mas não forneceu informações sobre os mecanismos subjacentes e sob condições fisiológicas. Um passo importante foi o desenvolvimento e refinamento das técnicas de placa de fibrina, que utilizavam coágulos de fibrina pré-formados, obtidos pela coagulação de fibrinogênio purificado com trombina em uma placa de Petri

sob condições padronizadas. A amostra foi adicionada à placa e o diâmetro da área lisada foi medido em momentos específicos. A técnica da placa de fibrina permitiu o estudo da atividade fibrinolítica em diferentes frações plasmáticas e extratos de tecidos, facilitou grande parte das pesquisas iniciais sobre o sistema fibrinolítico^{44,45}.

4.2 ENSAIOS DINÂMICOS

4.2.1 Tempo de lise de euglobulina e formação de coágulos baseados em plasma e ensaios de lise

O tempo de lise da euglobulina (TLE), baseado nas primeiras técnicas de placa de fibrina, é realizado até hoje e em diversas formas variantes. Comum aos diferentes métodos, a fração de (eu)globulina é separada do plasma para análise para evitar a influência da α 2-antiplasmina. A fração globulina pode ser adicionada a um coágulo de fibrina pré-formado, ou o próprio fibrinogênio do paciente, contido na fração globulina, pode ser coagulado com trombina. Em ambos os casos, o tempo de lise é posteriormente registrado. Antes, o ensaio era realizado em placas de Petri e com inspeção visual, mas hoje são utilizadas placas de microtitulação, sendo a degradação da fibrina avaliada com leitura contínua automatizada de absorvância. O TLE é sensível à capacidade fibrinolítica do sistema plasminogênio/plasmina-tPA do paciente, porém exclui o efeito das proteínas antifibrinolíticas. Além disso, as técnicas de coágulo de fibrina pré-formado consideram a estrutura de fibrina do próprio paciente e a resistência à lise^{46,47}.

Os ensaios de formação de coágulos e lise realizados no plasma – em oposição à fração de euglobulina – solucionaram alguns desses problemas. O plasma, nesse caso, é coagulado utilizando trombina ou fator tecidual, e a formação e degradação da fibrina são avaliadas medindo as alterações na turbidez plasmática. Como a lise é muito mais lenta no plasma do que na fração globulina devido à presença de inibidores, um ativador de plasminogênio exógeno, por exemplo, tPA recombinante, é adicionado com o ativador de coágulo. Esses ensaios, portanto, não são tão sensíveis à atividade endógena do tPA do paciente como o ELT, mas fornecem uma imagem da capacidade fibrinolítica global, incluindo o efeito dos inibidores da fibrinólise – principalmente para variantes dos ensaios que utilizam fator tecidual em vez de trombina – e a capacidade de coagulação do próprio paciente e da lisabilidade do coágulo de fibrina. Os ensaios de formação de coágulos e lise são para pesquisa, mas são difíceis de padronizar entre laboratórios, pois são altamente sensíveis a reagentes, tampões e equipamentos⁴⁸.

4.2.2 Geração de plasmina

Avaliar a cinética de formação e inibição da plasmina no plasma é outra forma de observar a capacidade fibrinolítica dinâmica do paciente. O ensaio de geração de plasmina foi inspirado no ensaio de geração de trombina e está disponível em diversas variantes. Esses ensaios utilizam um

substrato fluorogênico com alta especificidade para plasmina e medem a fluorescência após a ativação da amostra com fator tecidual e tPA. O sinal fluorescente é convertido em unidades de atividade de plasmina e diferentes variáveis podem ser derivadas da curva de geração de plasmina, como, por exemplo, tempo para formação de plasmina, velocidade, pico de atividade de plasmina, área sob a curva, entre outros, e também da taxa de inibição da plasmina, que corresponde à sensibilidade à α 2-antiplasmina e outros inibidores da plasmina. Porém, assim como o ensaio de formação de coágulos e lise, adiciona-se tPA exógeno para aumentar a fibrinólise, o que torna o ensaio menos sensível ao efeito do tPA endógeno do paciente⁴⁹.

4.2.3 Estrutura do coágulo de fibrina

Além da atividade da plasmina, a estrutura do coágulo de fibrina – ou seja, a espessura da fibra, a densidade da fibrina e o tamanho dos poros – são os principais determinantes do tempo de lise. Pode ser avaliado ao microscópio ou determinado com a medição da permeabilidade do coágulo de fibrina. À medida que as técnicas de imagem microscópica melhoraram e se ficaram mais disponíveis, esse método se tornou valioso para a pesquisa de determinantes da estrutura do coágulo de fibrina, podendo ser aplicado em coágulos gerados a partir de plasma e sangue total⁴². O método de permeabilidade do coágulo de fibrina é realizado coagulando o plasma do paciente com trombina e deixando o tampão fluir pelos coágulos de fibrina formados sob pressão padronizada. A constante de permeabilidade é calculada, sendo proporcional ao tamanho dos poros e inversamente proporcional à densidade do coágulo de fibrina⁴⁸.

4.2.4. Testes viscoelásticos

Os testes viscoelásticos incluem tromboelastografia (TEG®), tromboelastometria rotacional (ROTEM®) e Sonoclot® e são realizados no sangue total. A cinética de formação do coágulo, assim como a quebra do coágulo, é registrada com a medição das alterações nas propriedades viscoelásticas do sangue coagulado, seja como resistência mecânica ou como ondas de ultrassom. Os testes viscoelásticos são utilizados para orientar a estratégia de transfusão no paciente com sangramento⁵⁰. A quebra mecânica do coágulo altera as propriedades viscoelásticas, o que torna essas análises sensíveis à hiperfibrinólise e usadas para orientar o tratamento com agentes antifibrinolíticos⁵¹.

Casos mais leves de hiperfibrinólise, no entanto, não serão registrados⁵². Protocolos viscoelásticos padrão, por sua vez, não contêm ativador de fibrinólise e, como a fibrinólise fisiológica é lenta, não revelam diminuição da atividade fibrinolítica dentro dos tempos de execução padrão (60 min). Isso corresponde ao fato de que 0% da lise está contida nos intervalos de referência dos protocolos padrão. Protocolos modificados com adição de tPA ou uroquinase foram desenvolvidos para uso em pesquisa com ROTEM® e TEG®, sendo um disponibilizado como Sonoclot®, que o

potencial de avaliar a capacidade fibrinolítica no sangue total com resultados clínicos tempos de execução relevantes⁵³⁻⁵⁵.

4.3 MEDIÇÃO DE FATORES CIRCULANTES

4.3.1 Proteínas pró e antifibrinolíticas circulantes

Ensaios específicos estão disponíveis internamente ou comercialmente para a maioria das proteínas pró e antifibrinolíticas conhecidas atualmente, incluindo plasminogênio, α 2-antiplasmina, complexo PAP, tPA, PAI-1 e -2 e TAFI. Tratam-se de ensaios de atividade cromogênica ou de antígeno, que utilizam métodos imunométricos. Usados em pesquisas, esses ensaios tem relevância clínica limitada na medição de marcadores proteicos que avaliam a fibrinólise, possivelmente com exceção de suspeitas de deficiências hereditárias como PAI-1 – que pode promover aumento da tendência ao sangramento – ou plasminogênio –que não está associado ao aumento do risco de trombose, mas à conjuntivite lenhosa^{56,57}. Além da falta de padronização entre os ensaios, para tPA e PAIs também existem problemas adicionais, uma vez que os ensaios disponíveis apresentam diferentes graus de especificidade para proteína livre versus complexo tPA-PAI ou PAI-1 ativo versus latente, dificultando a interpretação dos dados⁵⁸.

4.3.2 Produtos de degradação de fibrina

A medição dos produtos de degradação da fibrina (FDPs) no plasma tem sido realizada há décadas, sendo, entre os biomarcadores de coagulação, um dos mais comumente investigados no mundo. Ensaios semiquantitativos e radioimunoensaios para FDPs foram introduzidos no início da década de 1970^{59,61}. Porém, problemas com a padronização foram identificados, uma vez que os FDPs são heterogêneos e a reatividade cruzada com o fibrinogênio e seus produtos de degradação não pode ser evitada. Na década de 1970, o fragmento do dímero D da fibrina também foi descoberto e isolado. A reticulação do domínio D da fibrina só ocorre após a formação da fibrina e a reticulação do FXIII, sendo o fragmento do dímero D da fibrina liberado do coágulo somente após a digestão da plasmina. A presença de dímero D de fibrina no plasma, portanto, significa formação e degradação contínuas de fibrina. Além disso, o dímero D da fibrina é mais definido e homogêneo do que a ampla gama de FDPs previamente investigada, facilitando o desenvolvimento de anticorpos específicos do dímero D com menos potencial para reação cruzada⁶².

No final da década de 1980, os primeiros ELISAs foram desenvolvidos, tornando o uso clínico da medição do dímero D da fibrina disponível a partir de 1991. Esse marcador, portanto, passou a ser utilizado no diagnóstico de várias condições pró-trombóticas, principalmente tromboembolismo venoso e coagulação intravascular disseminada. Porém,

como o dímero D da fibrina e outros FDPs refletem tanto a formação como a degradação da fibrina, não são particularmente específicos para a velocidade da fibrinólise. Os níveis plasmáticos dos FDPs não se mostraram bons marcadores para o aumento ou diminuição da capacidade fibrinolítica. Outros ensaios de coagulação de rotina, como o tempo de protrombina (TP/INR) e o tempo de tromboplastina parcial ativada (TTPa), indicam somente o tempo de coagulação e não são totalmente sensíveis à capacidade fibrinolítica. Assim, ainda faltam marcadores confiáveis para fibrinólise no laboratório de coagulação de rotina⁶³.

5. ALTERAÇÕES DO FIBRINOGÊNIO

5.1 MUTAÇÕES, VARIAÇÃO DE SPLICE E POLIMORFISMOS

As doenças congênitas do fibrinogênio incluem anomalias quantitativas –afibrinogenemia e hipofibrinogenemia – e qualitativas – disfibrinogenemia e hipodisfibrinogenemia. Existem várias mutações nas cadeias $\text{A}\alpha$, $\text{B}\beta$ e γ do fibrinogênio, mais comumente na região N-terminal da cadeia $\text{A}\alpha$ ou na região C-terminal da cadeia γ , causando disfibrinogenemia. Em 25% dos casos, a disfibrinogenemia se manifesta como trombose⁶⁴. Foi relatado que alguns pacientes disfibrinogênicos com história trombótica apresentam estrutura de coágulo de fibrina anormal e lise defeituosa, por exemplo, no fibrinogênio Caracas V, Dusart e Nápoles⁶⁵⁻⁶⁷. A disfibrinogenemia ocasionar trombose arterial em uma idade jovem⁶⁸.

Variações e polimorfismos de splice de fibrinogênio como FGG γ' ou rs2066865 e FGB-455 G/A ou -148 C/T foram associados a um risco aumentado de trombose ou risco de DCV. Cerca de 12% do fibrinogênio plasmático total contém cadeia γ' , uma variante comum de splice de fibrinogênio com um local de ligação adicional de alta afinidade para trombina, circulando como heterodímero $\gamma\text{A}/\gamma'$ ou homodímero γ'/γ' (<1% do fibrinogênio total). Um aumento no fibrinogênio γ' pode contribuir para o desenvolvimento de DCV⁶⁹. Foi demonstrado que o fibrinogênio γ' modula direta e independentemente da trombina a polimerização da fibrina, levando à formação de coágulos mecanicamente mais fracos, compostos de fibras com empacotamento protofibrilar reduzido^{70,71}.

O aumento dos níveis de fibrinogênio γ' tem sido associado a um risco aumentado de trombose arterial e AVC⁷². As concentrações de fibrinogênio γ' se correlacionaram fracamente com o fibrinogênio plasmático total em pacientes após infarto do miocárdio (IM) e em controles populacionais. Porém, o nível aumentado de fibrinogênio γ' foi um preditor independente de IM⁷³. Em pacientes com AVC agudo, a proporção de fibrinogênio γ' em relação ao fibrinogênio total foi maior na fase aguda do que 3 meses após o AVC, sugerindo alteração no processamento do mRNA do fibrinogênio γ durante a fase aguda⁷⁴⁻⁷⁵.

Um estudo de associação genômica revelou que os níveis de fibrinogênio γ' correspondiam à prevalência de DCV⁷⁶. Em uma grande coorte

de sul-africanos negros aparentemente saudáveis, o fibrinogênio γ' se correlacionou mais fortemente do que o fibrinogênio total com a CLT e foi associado a fatores de risco de DCV, como índice de massa corporal (IMC), colesterol de lipoproteína de alta densidade (HDL-C), síndrome metabólica e níveis de proteína C reativa, explicando quase 20% da variação do fibrinogênio γ' ⁷⁷.

5.2 ALTERAÇÕES PÓS-TRADUÇÃO

Foi demonstrado que alterações na pós-tradução da molécula de fibrinogênio, como oxidação, glicação ou homocisteinilação, afetam a estrutura do coágulo de fibrina, assim como a formação e lise do coágulo, podendo contribuir para doenças trombóticas. O aumento da produção de espécies reativas de oxigênio (ERO) resulta na oxidação de proteínas e na formação de grupos carbonila ou modificação de aminoácidos. O fibrinogênio é cerca de 20 vezes mais suscetível a essas alterações em comparação com a albumina⁷⁸. Várias alterações oxidativas do fibrinogênio realizadas in vitro – irradiação, fotooxidação, ascorbato/FeCl₃, peroxinitrito, HOCl –, além de níveis mais elevados de marcadores de estresse oxidativo avaliados em alguns estudos em pacientes com distúrbios inflamatórios e trombóticos ou trauma, têm sido associados à redução da rigidez do coágulo, à redução de Ks, ao aumento da densidade do coágulo e principalmente à resistência da fibrina à fibrinólise⁷⁸⁻⁸².

Em indivíduos com síndrome coronariana aguda (SCA), os níveis de proteína C reativa e um produto da peroxidação da membrana celular lipídica, 8-iso-prostaglandina F₂ α , foram preditores independentes das propriedades do coágulo de fibrina⁷⁹. Níveis elevados de 8-iso-prostaglandina F₂ α medidos antes e depois da cirurgia de revascularização do miocárdio foram associados à mortalidade cardiovascular e por todas as causas⁸². Em pacientes com fibrilação atrial (FA), concentrações aumentadas de 8-isoprostano foram associadas à redução de Ks e eventos tromboembólicos durante o acompanhamento, apesar da terapia anticoagulante⁸³. As alterações oxidativas das proteínas fibrinolíticas, principalmente do plasminogênio, também estão associadas a uma fibrinólise menos eficaz em pacientes após trombose venosa. Os dados sobre esta modificação na DCV são escassos⁸⁴.

A glicose pode se ligar de forma não enzimática às proteínas, alterando sua função. A glicação ocorre em níveis normais de glicose no sangue como consequência do estresse oxidativo ou em níveis mais elevados de glicose em pacientes diabéticos. O fibrinogênio é propenso à glicação nos resíduos de lisina e uma glicação de fibrinogênio cerca de duas vezes maior foi relatada em pacientes com DM2 em comparação com controles não diabéticos⁸⁵. Os coágulos formados a partir de fibrinogênio purificado de pacientes com DM2 em comparação com controles eram mais densos e menos porosos, e medidas comuns de coágulo, incluindo Ks, absorvância de fibrina, número de pontos de ramificação e densidade da rede

de fibrina, se correlacionaram-se com HbA1c⁸⁶. Um modelo purificado semelhante mostrou uma cinética alterada de formação de fibrina, resultando na redução da suscetibilidade do coágulo à fibrinólise⁸⁷.

Locais de N -homocisteinilação no fibrinogênio, associados à formação de uma estrutura de fibrina mais densa com suscetibilidade reduzida à fibrinólise, juntamente com ativação prejudicada do plasminogênio foram encontrados em resíduos de lisina nas cadeias α , β e γ do fibrinogênio (α -Lys562, β -Lys344 e γ -Lys385)⁸⁸. Foi relatado que níveis elevados de homocisteína estão associados ao fenótipo de coágulo pró-trombótico entre pacientes com DAC, embora o impacto relativo desta variável na presença de outros moduladores potentes pareça insignificante na DCV⁸⁹.

5.3 SUB-REGIÕES DE FIBRINOGENIO

Para avaliar a influência das sub-regiões de fibrinogênio na formação de fibrina, estrutura e mecânica do coágulo, diferentes variantes de fibrinogênio foram estudadas nos últimos anos. Funções críticas das sub-regiões α C foram demonstradas usando fibrinogênio humano recombinante α 390 – truncado antes do domínio α C – e α 220 – truncado no início do conector α C⁹⁰. Os coágulos preparados com a variante α 390 eram densos e compostos por fibras mais finas, enquanto a variante α 220 estava associada à formação de redes de fibrina porosas e fracas, o que pode ter implicações potenciais como alvos terapêuticos para reduzir o risco de trombose. A exposição mediada pela trombina de botões e orifícios em monômeros de fibrina – durante a polimerização de fibrinogênios com mutações em resíduos de pareamento de íons adjacentes ao local do botão e envolvidos no comportamento de deslizamento das ligações de fibrina – mostrou como esses resíduos são importantes para a fibrina adequada, o crescimento de fibras e o empacotamento de protofibrilas⁹¹. Um modelo murino com reticulação da cadeia γ de fibrina eliminada pelo FXIII formou trombos com força reduzida, que eram propensos à fragmentação e aumentaram a embolização sem qualquer efeito no tamanho do coágulo ou na sua suscetibilidade à lise⁹².

6. FIBRINÓLISE COMPROMETIDA E DOENÇAS CARDIOVASCULARES

6.1 SÍNDROME CORONARIANA AGUDA

Os estudos iniciais que investigaram a fibrinólise em indivíduos com DAC foram observacionais e um estudo com um pequeno número de pacientes com SCA mostrou estrutura do coágulo mais densa, menor permeabilidade do coágulo, polimerização mais rápida do coágulo e tempo de lise prolongado, em comparação com 40 pacientes controles saudáveis⁷⁹. Estudos prospectivos posteriores demonstraram que a fibrinólise prejudicada está associada a resultados vasculares adversos em indivíduos com SCA aguda. Um estudo envolvendo 270 pacientes mostrou que o aumento da força do coágulo medido pelo TEG pode prever eventos isquêmicos

recorrentes em pacientes com SCA submetidos a intervenção coronária percutânea primária⁹³.

Três outros estudos prospectivos avaliaram o efeito do tempo prolongado de lise do coágulo em 300, 496 e 82 pacientes, apresentando SCA ou infarto agudo do miocárdio com supradesnivelamento do segmento ST (IAMCSST). Os resultados demonstraram que o tempo de lise prolongado prediz fortemente eventos cardiovasculares adversos maiores (MACE) ou morte cardiovascular⁹⁴⁻⁹⁶. Além disso, pacientes com IAMCSST com tempo de lise <1.000 segundos tiveram maior chance de reperfusão espontânea^{94,95}.

As análises do estudo PLATO, que envolveu mais de 4.354 pacientes com SCA, também concluíram que cada aumento de 50% no tempo de lise do coágulo plasmático, medido por análise turbidimétrica, está associado a um risco aumentado de 36% de morte cardiovascular em 12 meses, sendo essa associação ainda significativa após o ajuste para biomarcadores inflamatórios e prognósticos. Da mesma forma, cada aumento de 50% na turbidez máxima foi associado à morte cardiovascular. Porém, essa associação perdeu significância após ajuste para marcadores vasculares clínicos e bioquímicos⁹⁷. Os resultados desses estudos revelam que a fibrinólise prejudicada representa um fator de risco residual para eventos cardiovasculares em pacientes com SCA, apesar da terapia antiplaquetária dupla^{73,93-97}.

6.2 AVC ISQUÊMICO AGUDO

Um estudo de caso-controle que envolveu 45 pacientes internados por AVC isquêmico agudo dentro de 72 horas após o início mostrou que os coágulos plasmáticos desses pacientes eram menos porosos e mais compactos, com tempo de lise mais longo do que aqueles de controles saudáveis⁹⁸. Um estudo prospectivo de 74 pacientes com AVC isquêmico agudo recebendo terapia trombolítica mostraram que coágulos menos porosos com tempo de lise mais longo previram resposta neurológica adversa em 3 meses⁹⁹.

6.3 ISQUEMIA AGUDA DE MEMBRO OU ISQUEMIA CRÍTICA DE MEMBRO

Um estudo caso-controle com 43 pacientes com histórico de isquemia aguda de membro, encaminhados para tratamentos invasivos adicionais, identificou que os coágulos plasmáticos dos pacientes tinham menor permeabilidade e maior geração de trombina, mas não houve diferenças na formação ou tempo de lise em comparação com 43 controles saudáveis¹⁰⁰. Em outro estudo caso-controle 85 pacientes com isquemia crítica de membros que foram submetidos à terapia endovascular e tiveram reestenose sintomática no segmento tratado durante um acompanhamento de 12 meses. Formado por 47 pacientes com doença arterial periférica, o grupo de controle foi (DAP) foi pareado por idade, sexo e risco cardiovascular. Os resultados mostraram que os coágulos plasmáticos de pacientes com isquemia crítica de membros apresentaram menor permeabilidade do coágulo e tempo

prolongado de lise do coágulo. Os autores também concluíram que pacientes com isquemia crítica de membros e reestenose tiveram uma taxa 3,3 vezes maior de efeitos adversos e eventos compostos (reintervenção, amputação grave e morte cardiovascular) em comparação aos controles¹⁰¹.

6.4 DOENÇA ARTERIAL CORONARIANA ESTÁVEL

Pacientes com DAC estável geralmente apresentam coágulos plasmáticos *ex vivo* que são mais compactos e apresentam maior resistência à lise em comparação aos controles saudáveis^{102,103}. Curiosamente, entre aqueles com DAC estável, uma história de IM prévio pode estar associada ao aumento da densidade do coágulo e ao tempo de lise prolongado¹⁰⁴. O estudo TRIP também encontrou associação entre a força do coágulo plaquetário-fibrina, medida pelo TEG, e sintomas de pacientes com DAC. Nesse estudo, 171 pacientes com DAC – incluindo 67 com DAC estável assintomática, 71 com angina estável e 33 com doença instável – indicaram que os pacientes com angina instável exibiram os coágulos mais fortes, seguidos por aqueles com angina estável, enquanto os indivíduos com doença assintomática tiveram os coágulos mais fracos¹⁰⁵.

Resultados de 2 estudos prospectivos verificaram que o aumento da força do coágulo de fibrina rica em plaquetas, medida pelo TEG, indica eventos isquêmicos recorrentes dentro de 2 anos em pacientes com DAC estável^{106,107}. Porém, o efeito da lise prolongada do coágulo no aumento do risco de eventos cardiovasculares parece ter um impacto menor do que na SCA. Neergaard-Petersen et al¹⁰⁸ acompanharam 786 pacientes com DAC estável (90% tinham infarto prévio) durante 3,1 anos e descobriram que apenas a área sob a curva (AUC) de formação de coágulos e lise previu desfechos cardiovasculares compostos, mas não o tempo de lise ou a turvação máxima. Esse estudo, no entanto, teve um tamanho de amostra relativamente pequeno, com apenas 70 (9%) eventos ocorrendo durante o período de acompanhamento de 3,1 anos. Assim, era provável que a turvação máxima ou o tempo de lise não eram suficientes para prever os resultados quando analisados separadamente, mas a análise combinada era capaz de mostrar uma associação.

6.5 HISTÓRICO ANTERIOR DE AVC ISQUÊMICO

Vários estudos de caso-controle indicam que pacientes com AVC isquêmico prévio produzem coágulos mais compactos e resistentes à lise, quando comparados com controles saudáveis¹⁰⁹⁻¹¹¹. Existe apenas um estudo prospectivo sobre AVC isquêmico recorrente ou eventos de ataque isquêmico transitório em 218 pacientes com estenose arterial extra ou intracraniana submetidos a implante de stent. Usando o TEG, 18 pacientes que desenvolveram eventos apresentaram coágulos de plaquetas e fibrina mais fortes em comparação com aqueles que permaneceram livres de um evento. Porém, 9 dos 18 eventos ocorreram dentro de 7 dias após o implante do stent. O resultado, nesse caso, deve ser considerado como um efeito de curto prazo

da fibrinólise prejudicada na retrombose do stent, e não como um efeito de longo prazo¹¹².

6.6 DOENÇA NA ARTÉRIA PERIFÉRICA

Dois pequenos estudos de caso-controle demonstraram que os coágulos produzidos a partir do plasma de pacientes com DAP eram mais compactos e resistentes à lise do que os controles correspondentes, que apresentavam outras DCV crônicas^{113,114}. Undas et al¹¹³ avaliaram coágulos ex vivo de 106 pacientes com DAP, com 70 anos de idade, e descobriram que os coágulos tinham menor permeabilidade, maior densidade e tempo de lise prolongado, em comparação com controles correspondentes. Da mesma forma, em outro estudo realizado por Okraska-Bylica et al¹¹⁴, coágulos de 31 pacientes mais jovens com DAC prematura, com idade 55 anos, também indicaram permeabilidade reduzida do coágulo e tempo de lise prolongado em comparação com controles correspondentes.

7. TERAPIAS ADJUVANTES PARA ATINGIR A HIPOFIBRINÓLISE NA DCV

As evidências disponíveis indicam que o risco residual de trombose em indivíduos com DCV pode ser melhorado a partir de um ambiente hipofibrinolítico, além do uso de terapias antiplaquetárias. As terapias atuais para a hipofibrinólise têm como alvo indireto a lise do coágulo, tornando a rede de fibrina mais suscetível à lise e os agentes que afetam diretamente uma ou múltiplas proteínas no sistema fibrinolítico ainda não estão disponíveis para uso clínico.

7.1 INIBIDORES DO FATOR XA

A inibição do FXa na cascata de coagulação leva à diminuição da geração de trombina, resultando na redução da formação de coágulos, juntamente com a geração de redes de fibrina que são menos compactas, com maior suscetibilidade à lise. Além disso, os inibidores do fator Xa possivelmente aumentam a fibrinólise ao interferir na ativação do TAFI^{115,116}. O uso de um inibidor do FXa, além da terapia antiplaquetária padrão, pode oferecer benefícios adicionais em pacientes com DCV. Porém, ainda não está claro se os benefícios adicionais da combinação antiplaquetária/anticoagulante estão relacionados à redução na formação de coágulos de fibrina, ao aumento da fibrinólise ou a uma combinação dos dois. O estudo EDOX-APT testou os efeitos de 30 e 60 mg de edoxabana na cinética do coágulo em 75 pacientes com DAC tomando aspirina e clopidogrel. Os autores concluíram que a edoxabana atrasou a geração de trombina de maneira dose-dependente, mas não afetou a firmeza máxima do coágulo medida pelo TEG¹¹⁷.

No estudo ATLAS ACS 2-TIMI 51¹¹⁸, um total de 15.526 pacientes com SCA de alto risco foram randomizados para receber rivaroxabana em baixa dose (2,5 mg), duas vezes ao dia, rivaroxabana (5 mg) duas vezes ao dia ou placebo, além da terapia antiplaquetária padrão, e foram

acompanhados por uma mediana de 13,1 meses. Em comparação ao placebo, os grupos tratados com 2,5 e 5 mg de rivaroxabana, duas vezes ao dia, reduziram significativamente MACE e tiveram um aumento do sangramento TIMI. A rivaroxabana em doses baixas também reduziu a morte cardiovascular, enquanto a rivaroxabana 5 mg, duas vezes ao dia, não demonstrou efeito. Com base nestes dados, a rivaroxabana em dose baixa em pacientes de alto risco, associada à TAPD (aspirina e clopidogrel) ou à aspirina isoladamente, foi aprovada pela European Medicines Agency (EMA).

Porém, esses resultados não foram os mesmos registrados em estudo semelhante, que utilizou apixabana (5 mg/ dia), além de DAPT ou aspirina isoladamente, em pacientes com SCA de alto risco. Esse estudo foi encerrado prematuramente devido a um aumento nos eventos hemorrágicos maiores com apixabana, na ausência de uma redução compensatória nos eventos isquêmicos recorrentes, após um acompanhamento médio de 241 dias¹¹⁹.

Na doença cardiovascular crônica estável, o estudo COMPASS¹²⁰ avaliou 27.395 pacientes com artérias coronárias estáveis de risco ou PADs, que foram aleatoriamente submetidos a tratamento com rivaroxabana em dose baixa (2,5 mg duas vezes ao dia) mais aspirina, rivaroxabana (5 mg duas vezes ao dia) ou aspirina (100 mg ao dia). Durante um acompanhamento médio de 23 meses, o composto de morte cardiovascular, AVC ou IM foi significativamente menor na dose baixa de rivaroxabana mais aspirina, em comparação com aspirina isoladamente, com uma contrapartida de maior risco de sangramento grave. A combinação de rivaroxabana e aspirina também reduziu a mortalidade por todas as causas em cerca 18%.

Em uma análise de subgrupo de pacientes com DAP, a terapia combinada mostrou redução nas amputações, indicando que os benefícios estão relacionados não apenas à redução de eventos coronarianos, mas também na isquemia crítica de membro¹²¹.

7.2 INIBIDOR DIRETO DA TROMBINA (DABIGATRANA)

A dabigatrana se liga diretamente aos sítios ativos da trombina, inibindo sua ação e também promove a fibrinólise com a redução na ativação do TAFI¹²². Em um estudo que mediu coágulos plasmáticos ex vivo de pacientes com fibrilação atrial por análise turbidimétrica, os inibidores dabigatrana e fator Xa atrasaram a formação de coágulos e diminuíram modestamente a firmeza do coágulo¹²³. Por outro lado, um estudo que avaliou a geração de trombina e a firmeza do coágulo no sangue total e no plasma usando TEG de 8 voluntários saudáveis verificou que, embora os inibidores de FXa e dabigatrana prolongassem efetivamente a geração de trombina, nenhum deles alterou a firmeza do coágulo¹²⁴.

Esses achados são semelhantes aos resultados de um estudo duplo-cego, placebo, randomizado e controlado (ECR), que incluiu 35 pacientes com DAC em uso de TAPD com aspirina e clopidogrel. O dabigatrano

diminuiu significativamente a atividade da trombina e atrasou a formação de coágulos de fibrina, sem afetar a estrutura do coágulo ou a fibrinólise¹²⁵.

O estudo RE-LY¹²⁶, por sua vez, analisou o uso de dabigatrana na prevenção de eventos isquêmicos em pacientes com fibrilação atrial e encontrou um possível aumento do risco de IM, apesar da redução no AVC composto e eventos embólicos, enquanto no estudo RE-DEEM¹²⁷ de fase II, o dabigatrana foi associado a um aumento dependente da dose em eventos hemorrágicos sem redução de MACE. Dados de uma meta-análise que incluiu mais de 30.000 pacientes, em 7 estudos, indicaram que o dabigatrano estava associado a um risco aumentado de IM e SCA, considerando que o medicamento não é uma opção viável para pacientes com DAC¹²⁸.

REFERÊNCIAS

1. Tso CW, Aday AW, Almarzoq ZI, Alonso A, Beaton AZ, Bittencourt MS, et al. Heart disease and stroke statistics-2022 update: a report from the American Heart Association. *Circulation* 2022;145:e153–e639.
2. Libérale L, Badimon L, Montecucco F, Lüscher TF, Libby P, Camici GG. Inflammation, aging, and cardiovascular disease: JACC review topic of the week. *J Am Coll Cardiol* 2022;79: 837–847.
3. Cate H, Meade T. The Northwick Park Heart Study: evidence from the laboratory. *J Thromb Haemost* 2014;12:587–592.
4. Fibrinogen Studies Collaboration, Danesh J, Lewington S, Thompson SG, Lowe GDO, Collins R, Kostis JB, Wilson AC, et al. Plasma fibrinogen level and the risk of major cardiovascular diseases and nonvascular mortality: an individual participant meta-analysis. *JAMA* 2005;294: 1799–1809.
5. Ward-Caviness CK, de Vries PS, Wiggins KL, Huffman JE, Yanek LR, Bielak LF, et al. Mendelian randomization evaluation of causal effects of fibrinogen on incident coronary heart disease. *PLoS One* 2019;14:e0216222.
6. Litvinov RI, Pieters M, de Lange-Loots Z, Weisel JW. Fibrinogen and fibrin. *Subcell Biochem* 2021;96:471–501.
7. Liu W, Jawerth LM, Sparks EA, Falvo MR, Hantgan RR, Superfine R, Lord ST, Guthold M. Fibrin fibers have extraordinary extensibility and elasticity. *Science* 2006;313:634.
8. Pavlov M, Čelap I. Plasminogen activator inhibitor 1 in acute coronary syndromes. *Clin Chim Acta* 2019;491:52–58.
9. Jung RG, Motazedian P, Ramirez FD, Simard T, di Santo P, Visintini S, Faraz MA, Labinaz A, Jung Y, Hibbert B. Association between plasminogen activator inhibitor-1 and cardiovascular events: a systematic review and meta-analysis. *Thromb J* 2018;16:12.

10. Kim PY, Tieu LD, Stafford AR, Fredenburgh JC, Weitz JI. A high affinity interaction of plasminogen with fibrin is not essential for efficient activation by tissue-type plasminogen activator. *J Biol Chem* 2012;287:4652–4661.
11. Pechlivani N, Kearney KJ, Ajjan RA. Fibrinogen and antifibrinolytic proteins: interactions and future therapeutics. *Int J Mol Sci* 2021;22:12537.
12. Surma S, Banach M. Fibrinogen and atherosclerotic cardiovascular diseases—review of the literature and clinical studies. *Int J Mol Sci* 2021;23:193.
13. Kwaan HC. From fibrinolysis to the plasminogen-plasmin system and beyond: A remarkable growth of knowledge, with personal observations on the history of fibrinolysis. *Semin Thromb Hemost.* 2014;40(5):585–591.
14. Green JR. Note on the Action of Sodium Chloride in dissolving Fibrin. *J Physiol.* 1887;8(5):372–377.
15. Macfarlane RG, Biggs R. Fibrinolysis; its mechanism and significance. *Blood.* 1948;3(10):1167–1187.
16. Christensen LR, Macleod CM. A proteolytic enzyme of serum: Characterization, activation, and reaction with inhibitors. *J Gen Physiol.* 1945;28(6):559–583.
17. Astrup T, Stage A. Isolation of a soluble fibrinolytic activator from animal tissue. *Nature.* 1952;170(4337):929.
18. Kwaan HC, Lo R, McFadzean AJ. On the production of plasma fibrinolytic activity within veins. *Clin Sci.* 1957;16(3):241–253.
19. Todd AS. The histological localisation of fibrinolysin activator. *J Pathol Bacteriol.* 1959;78(2):281–283.
20. Tillett WS, Garner RL. The fibrinolytic activity of hemolytic streptococci. *J Exp Med.* 1933;58(4):485–502.
21. Tillett WS, Sherry S. The effect in patients of streptococcal fibrinolysin (streptokinase) and streptococcal desoxyribonuclease on fibrinous, purulent, and sanguinous pleural exudations. *J Clin Investig.* 1949;28(1 Pt 1):173–190.
22. Konstantinides SV, Meyer G, Becattini C, Bueno H, Geersing GJ, Harjola VP, et al. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism developed in collaboration with the European Respiratory Society (ERS). *Eur Heart J.* 2020;41(6):543–603.
23. Berge E, Whiteley W, Audebert H, De Marchis GM, Fonseca AC, Padiglioni C, et al. European Stroke Organisation (ESO) guidelines on intravenous thrombolysis for acute ischaemic stroke. *Eur Stroke J.* 2021;6: I–LXII.
24. Nielsen LS, Kellerman GM, Behrendt N, Picone R, Danø K, Blasi F. A 55,000–60,000 Mr receptor protein for urokinase-type plasminogen activator.

Identification in human tumor cell lines and partial purification. *J Biol Chem.* 1988;263(5):2358–2363.

25. Ploug M, Rønne E, Behrendt N, Jensen AL, Blasi F, Danø K. Cellular receptor for urokinase plasminogen activator. Carboxyl-terminal processing and membrane anchoring by glycosyl-phosphatidylinositol. *J Biol Chem.* 1991;266(3):1926–1933.

26. Eugen-Olsen J, Andersen O, Linneberg A, Ladelund S, Hansen TW, Langkilde A, et al. Circulating soluble urokinase plasminogen activator receptor predicts cancer, cardiovascular disease, diabetes and mortality in the general population. *J Intern Med.* 2010;268(3):296–308.

27. Sudhini YR, Wei C, Reiser J. suPAR: An Inflammatory Mediator for Kidneys. *Kidney Dis.* 2022;8(5):265–274.

28. Syrovets T, Lunov O, Simmet T. Plasmin as a proinflammatory cell activator. *J Leukoc Biol.* 2012;92(3):509–519.

29. Stepanova V, Jayaraman PS, Zaitsev SV, Lebedeva T, Bdeir K, Kershaw R, et al. Urokinase-type Plasminogen Activator (uPA) Promotes Angiogenesis by Attenuating Proline-rich Homeodomain Protein (PRH) Transcription Factor Activity and De-repressing Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF) Receptor Expression. *J Biol Chem.* 2016;291(29):15029–15045.

30. Napolitano F, Montuori N. The Role of the Plasminogen Activation System in Angioedema: Novel Insights on the Pathogenesis. *J Clin Med.* 2021;10(3):518.

31. Hethershaw EL, Cilia La Corte AL, Duval C, Ali M, Grant PJ, Ariëns RA, et al. The effect of blood coagulation factor XIII on fibrin clot structure and fibrinolysis. *J Thromb Haemost.* 2014;12(2):197–205.

32. Horrevoets AJ, Pannekoek H, Nesheim ME. A steady-state template model that describes the kinetics of fibrin-stimulated [Glu1]- and [Lys78] plasminogen activation by native tissue-type plasminogen activator and variants that lack either the finger or kringle-2 domain. *J Biol Chem.* 1997;272(4):2183–2191.

33. Thunø M, Macho B, Eugen-Olsen J. suPAR: The molecular crystal ball. *Dis Markers.* 2009;27(3):157–172.

34. Aoki N. Discovery of alpha2-plasmin inhibitor and its congenital deficiency. *J Thromb Haemost.* 2005;3(4):623–631.

35. Binder BR, Christ G, Gruber F, Grubic N, Hufnagl P, Krebs M, et al. Plasminogen activator inhibitor 1: Physiological and pathophysiological roles. *News Physiol Sci.* 2002;17:56–61.

36. Bajzar L, Morser J, Nesheim M. TAFI, or plasma procarboxypeptidase B, couples the coagulation and fibrinolytic cascades through the thrombin-thrombomodulin complex. *J Biol Chem.* 1996;271(28):16603–16608.

37. Wolberg AS, Monroe DM, Roberts HR, Hoffman M. Elevated prothrombin results in clots with an altered fiber structure: A possible mechanism of the increased thrombotic risk. *Blood*. 2003;101(8):3008–3013.
38. Gabriel DA, Muga K, Boothroyd EM. The effect of fibrin structure on fibrinolysis. *J Biol Chem*. 1992;267(34):24259–24263.
39. Collet JP, Park D, Lesty C, Soria J, Soria C, Montalescot G, et al. Influence of fibrin network conformation and fibrin fiber diameter on fibrinolysis speed: Dynamic and structural approaches by confocal microscopy. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2000;20(6):1354–1361.
40. Ariëns RA. Fibrin(ogen) and thrombotic disease. *J Thromb Haemost*. 2013;11 Suppl 1:294–305.
41. Dunn EJ, Ariens RA, Grant PJ. The influence of type 2 diabetes on fibrin structure and function. *Diabetologia*. 2005;48(6):1198–1206.
42. Fan NK, Keegan PM, Platt MO, Averett RD. Experimental and imaging techniques for examining fibrin clot structures in normal and diseased states. *J Vis Exp*. 2015;(1):e52019.
43. Longstaff C. Measuring fibrinolysis: From research to routine diagnostic assays. *J Thromb Haemost*. 2018;16(4):652–662.
44. Astrup T, Mullertz S. The fibrin plate method for estimating fibrinolytic activity. *Arch Biochem Biophys*. 1952;40(2):346–351.
45. Beebe DP, Aronson DL. An automated fibrinolytic assay performed in microtiter plates. *Thromb Res*. 1987;47(2):123–128.
46. Smith AA, Jacobson LJ, Miller BI, Hathaway WE, Manco-Johnson MJ. A new euglobulin clot lysis assay for global fibrinolysis. *Thromb Res*. 2003;112(6):329–337.
47. Urano T, Sakakibara K, Rydzewski A, Urano S, Takada Y, Takada A. Relationships between euglobulin clot lysis time and the plasma levels of tissue plasminogen activator and plasminogen activator inhibitor 1. *Thromb Haemost*. 1990;63(1):82–86.
48. Pieters M, Philippou H, Undas A, de Lange Z, Rijken DC, Mutch NJ. An international study on the feasibility of a standardized combined plasma clot turbidity and lysis assay: Communication from the SSC of the ISTH. *J Thromb Haemost*. 2018;16(5):1007–1012.
49. Miszta A, Huskens D, Donkervoort D, Roberts MJM, Wolberg AS, de Laat B. Assessing Plasmin Generation in Health and Disease. *Int J Mol Sci*. 2021;22(5):2758.
50. Rossaint R, Afshari A, Bouillon B, Cerny V, Cimpoesu D, Curry N, et al. The European guideline on management of major bleeding and coagulopathy following trauma: Sixth edition. *Crit Care*. 2023;27:80.

51. Chapman MP, Moore EE, Moore HB, Gonzalez E, Morton AP, Chandler J, et al. The “Death Diamond”: Rapid thrombelastography identifies lethal hyperfibrinolysis. *J Trauma Acute Care Surg.* 2015;79(6):925–929.
52. Raza I, Davenport R, Rourke C, Platton S, Manson J, Spoons C, et al. The incidence and magnitude of fibrinolytic activation in trauma patients. *J Thromb Haemost.* 2013;11(2):307–314.
53. Kuiper GJ, Kleinegris MC, van Oerle R, Spronk HM, Lance MD, Ten Cate H, et al. Validation of a modified thromboelastometry approach to detect changes in fibrinolytic activity. *Thromb J.* 2016;14:1.
54. Larsen JB, Hvas CL, Hvas AM. Modified Rotational Thromboelastometry Protocol Using Tissue Plasminogen Activator for Detection of Hypofibrinolysis and Hyperfibrinolysis. *Methods Mol Biol.* 2023;2663:763–773.
55. Panigada M, Zacchetti L, L’Acqua C, Cressoni M, Anzoletti MB, Bader R, et al. Assessment of Fibrinolysis in Sepsis Patients with Urokinase Modified Thromboelastography. *PLoS ONE.* 2015;10(9):e0136463.
56. Mehta R, Shapiro AD. Plasminogen activator inhibitor type 1 deficiency. *Haemophilia.* 2008;14(6):1255–1260.
57. Schuster V, Zeitler P, Seregard S, Ozcelik U, Anadol D, Luchtman-Jones L, et al. Homozygous and compound-heterozygous type I plasminogen deficiency is a common cause of ligneous conjunctivitis. *Thromb Haemost.* 2001;85(6):1004–1010.
58. Declerck PJ, Moreau H, Jespersen J, Gram J, Kluft C. Multicenter evaluation of commercially available methods for the immunological determination of plasminogen activator inhibitor-1 (PAI-1). *Thromb Haemost.* 1993;70(5):858–863.
59. Olson JD. D-dimer: An Overview of Hemostasis and Fibrinolysis, Assays, and Clinical Applications. *Adv Clin Chem.* 2015;69:1–46.
60. Donati MB. Assays for fibrinogen-fibrin degradation products in biological fluids: Some methodological aspects. *Thromb Et Diath Haemorrh.* 1975;34(3):652–660.
61. Ratky SM, Martin MJ, Gordon YB, Baker LR, Chard T, Leslie J. A comparison between radioimmunoassay and other immunological techniques for the measurement of fibrinogen/fibrin degradation products in serum. *Br J Haematol.* 1975;30(1):145–149.
62. Gaffney PJ. Subunit relationships between fibrinogen and fibrin degradation products. *Thromb Res.* 1973;2(2):201–217.

63. Greenberg CS, Devine DV, McCrae KM. Measurement of plasma fibrin D-dimer levels with the use of a monoclonal antibody coupled to latex beads. *Am J Clin Pathol* 1987;87(1):94–100.
64. Casini A, Undas A, Palla R, Thachil J, de Moerloose P, Subcommittee on Factor XIII and Fibrinogen. Diagnosis and classification of congenital fibrinogen disorders: communication from the SSC of the ISTH. *J Thromb Haemost* 2018;16:1887–1890.
65. Marchi R, Lundberg U, Grimbergen J, Koopman J, Torres A, de Bosch NB, Haverkate F, Arocha Piñango CL. Fibrinogen Caracas V, an abnormal fibrinogen with an Aalpha 532 Ser→Cys substitution associated with thrombosis. *Thromb Haemost* 2000;84:263–270.
66. Koopman J, Haverkate F, Lord ST, Grimbergen J, Mannucci PM. Molecular basis of fibrinogen Naples associated with defective thrombin binding and thrombophilia. Homozygous substitution of B beta 68 Ala→Thr. *J Clin Invest* 1992;90:238–244.
67. Collet JP, Soria J, Mirshahi M, Hirsch M, Dagonnet FB, Caen J, Soria C. Dusart syndrome: a new concept of the relationship between fibrin clot architecture and fibrin clot degradability: hypofibrinolysis related to an abnormal clot structure. *Blood* 1993;82:2462–2469.
68. Trelński J, Witkowski M, Chojnowski K, Neerman-Arbez M, Wypasek E, Undas A. Fibrinogen Łódź: a new cause of dysfibrinogenemia associated with recurrent thromboembolic arterial events. *Pol Arch Intern Med* 2019;129:934–935.
69. Ariëns RAS. Novel mechanisms that regulate clot structure/function. *Thromb Res* 2016; 141(Suppl. 2):S25–S27.
70. Allan P, Uitte de Willige S, Abou-Saleh RH, Connell SD, Ariëns RAS. Evidence that fibrinogen γ' directly interferes with protofibril growth: implications for fibrin structure and clot stiffness. *J Thromb Haemost* 2012;10:1072–1080.
71. Domingues MM, Macrae FL, Duval C, McPherson HR, Bridge KI, Ajjan RA, Ridger VC, Connell SD, Philippou H, Ariëns RAS. Thrombin and fibrinogen γ' impact clot structure by marked effects on intrafibrillar structure and protofibril packing. *Blood* 2016;127: 487–495.
72. Lovely RS, Falls LA, Al-Mondhiry HA, Chambers CE, Sexton GJ, Ni H, Farrell DH. Association of gammaA/gamma' fibrinogen levels and coronary artery disease. *Thromb Haemost* 2002;88:26–31.
73. Mannila MN, Lovely RS, Kazmierczak SC, Eriksson P, Samnegård A, Farrell DH, Hamsten A, Silveira A. Elevated plasma fibrinogen gamma' concentration is associated with myocardial infarction: effects of variation in fibrinogen genes and environmental factors. *J Thromb Haemost* 2007;5:766–773.

74. Cheung EYL, Uitte de Willige S, Vos HL, Leebeek FWG, Dippel DWJ, Bertina RM, de Maat MPM. Fibrinogen gamma' in ischemic stroke: a case-control study. *Stroke* 2008;39: 1033–1035.
75. Cheung EYL, Vos HL, Kruij MJHA, den Hertog HM, Jukema JW, de Maat MPM. Elevated fibrinogen gamma' ratio is associated with cardiovascular diseases and acute phase reaction but not with clinical outcome. *Blood* 2009;114:4603–4604; author reply 4604–4605.
76. Lovely RS, Yang Q, Massaro JM, Wang J, D'Agostino RB, O'Donnell CJ, Shannon J, Farrell DH. Assessment of genetic determinants of the association of γ' fibrinogen in relation to cardiovascular disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2011;31:2345–2352.
77. Pieters M, Kotze RC, Jerling JC, Kruger A, Ariëns RAS. Evidence that fibrinogen γ' regulates plasma clot structure and lysis and relationship to cardiovascular risk factors in black Africans. *Blood* 2013;121:3254–3260.
78. de Vries JJ, Snoek CJM, Rijken DC, de Maat MPM. Effects of post-translational modifications of fibrinogen on clot formation, clot structure, and fibrinolysis: a systematic review. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2020;40:554–569.
79. Undas A, Szuldrzynski K, Stepień E, Zalewski J, Godlewski J, Tracz W, Pasowicz M, Zmudka K. Reduced clot permeability and susceptibility to lysis in patients with acute coronary syndrome: effects of inflammation and oxidative stress. *Atherosclerosis* 2008;196:551–557.
80. Becatti M, Marcucci R, Bruschi G, Taddei N, Bani D, Gori AM, Giusti B, Gensini GF, Abbate R, Fiorillo C. Oxidative modification of fibrinogen is associated with altered function and structure in the subacute phase of myocardial infarction. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2014;34:1355–1361.
81. White NJ, Wang Y, Fu X, Cardenas JC, Martin EJ, Brophy DF, Wade CE, Wang X, St John AE, Lim EB, Stern SA, Ward KR, López JA, Chung D. Post-translational oxidative modification of fibrinogen is associated with coagulopathy after traumatic injury. *Free Radic Biol Med* 2016;96:181–189.
82. Gołąb A, Plicner D, Rzucidło-Hymczak A, Tomkiewicz-Pająk L, Gawęda B, Kapelak B, Undas A. 8-Isoprostanes and asymmetric dimethylarginine as predictors of mortality in patients following coronary bypass surgery: a long-term follow-up study. *J Clin Med* 2022;11: 246.
83. Mołek P, Chmiel J, Ząbczyk M, Malinowski KP, Natorska J, Undas A. Elevated 8-isoprostane concentration is associated with thromboembolic events in patients with atrial fibrillation. *Int J Cardiol* 2022;365:1–7.
84. Bryk-Wiązania AH, Cysewski D, Ochoń E, Undas A. Mass-spectrometric identification of oxidative modifications in plasma-purified plasminogen: association with hypofibrinolysis in patients with acute pulmonary embolism. *Biochem Biophys Res Commun* 2022;621: 53–58.

85. Pieters M, Covic N, Loots DT, van der Westhuizen FH, van Zyl DG, Rheeder P, Jerling JC, Weisel JW. The effect of glycaemic control on fibrin network structure of type 2 diabetic subjects. *Thromb Haemost* 2006;96:623–629.
86. Dunn EJ, Ariëns RAS, Grant PJ. The influence of type 2 diabetes on fibrin structure and function. *Diabetologia* 2005;48:1198–1206.
87. Pieters M, Covic N, van der Westhuizen FH, Nagaswami C, Baras Y, Toit Loots D, Jerling JC, Elgar D, Edmondson KS, van Zyl DG, Rheeder P, Weisel JW. Glycaemic control improves fibrin network characteristics in type 2 diabetes—a purified fibrinogen model. *Thromb Haemost* 2008;99:691–700.
88. Jakubowski H. Homocysteine modification in protein structure/function and human disease. *Physiol Rev* 2019;99:555–604.
89. Undas A, Brozek J, Jankowski M, Siudak Z, Szczeklik A, Jakubowski H. Plasma homocysteine affects fibrin clot permeability and resistance to lysis in human subjects. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2006;26:1397–1404.
90. McPherson HR, Duval C, Baker SR, Hindle MS, Cheah LT, Asquith NL, Domingues MM, Ridger VC, da Connell S, Naseem KM, Philippou H, Ajjan RA, Ariëns RA. Fibrinogen α C-subregions critically contribute blood clot fibre growth, mechanical stability, and resistance to fibrinolysis. *Elife* 2021;10:e68761.
91. Asquith NL, Duval C, Zhmurov A, Baker SR, McPherson HR, Domingues MM, Connell SDA, Barsegov V, Ariëns RAS. Fibrin protofibril packing and clot stability are enhanced by extended knob-hole interactions and catch-slip bonds. *Blood Adv* 2022;6:4015–4027.
92. Duval C, Baranauskas A, Feller T, Ali M, Cheah LT, Yuldasheva NY, Baker SR, McPherson HR, Raslan Z, Bailey MA, Cubbon RM, Connell SD, Ajjan RA, Philippou H, Naseem KM, Ridger VC, Ariëns RAS. Elimination of fibrin γ -chain cross-linking by FXIIIa increases pulmonary embolism arising from murine inferior vena cava thrombi. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2021;118:e2103226118.
93. Kreutz RP, Schmeisser G, Maatman B, et al. Fibrin clot strength measured by thrombelastography and outcomes after percutaneous coronary intervention. *Thromb Haemost* 2017;117(02):426–428.
94. Farag M, Spinhakis N, Gue YX, et al. Impaired endogenous fibrinolysis in ST-segment elevation myocardial infarction patients undergoing primary percutaneous coronary intervention is a predictor of recurrent cardiovascular events: the RISK PPCI study. *Eur Heart J* 2019;40(03):295–305.
95. Christopoulos C, Farag M, Sullivan K, Wellsted D, Gorog DA. Impaired thrombolytic status predicts adverse cardiac events in patients undergoing primary percutaneous coronary intervention. *Thromb Haemost* 2017;117(03):457–470.

96. Saraf S, Christopoulos C, Salha IB, Stott DJ, Gorog DA. Impaired endogenous thrombolysis in acute coronary syndrome patients predicts cardiovascular death and nonfatal myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2010;55(19):2107–2115.
97. Sumaya W, Wallentin L, James SK, et al. Fibrin clot properties independently predict adverse clinical outcome following acute coronary syndrome: a PLATO substudy. *Eur Heart J* 2018;39(13):1078–1085.
98. Undas A, Slowik A, Wolkow P, Szczudlik A, Tracz W. Fibrin clot properties in acute ischemic stroke: relation to neurological deficit. *Thromb Res* 2010;125(04):357–361.
99. Bembenek JP, Niewada M, Siudut J, Plens K, Członkowska A, Undas A. Fibrin clot characteristics in acute ischaemic stroke patients treated with thrombolysis: the impact on clinical outcome. *Thromb Haemost* 2017;117(07):1440–1447.
100. Karpińska IA, Nowakowski T, Wypasek E, Plens K, Undas A. A prothrombotic state and denser clot formation in patients following acute limb ischemia of unknown cause. *Thromb Res* 2020;187:32–38.
101. Nowakowski T, Malinowski KP, Niżankowski R, Iwaniec T, Undas A. Restenosis is associated with prothrombotic plasma fibrin clot characteristics in endovascularly treated patients with critical limb ischemia. *J Thromb Thrombolysis* 2019;47(04):540–549.
102. Reddel CJ, Curnow JL, Voitl J, et al. Detection of hypofibrinolysis in stable coronary artery disease using the overall haemostatic potential assay. *Thromb Res* 2013;131(05):457–462.
103. Siegerink B, Meltzer ME, de Groot PG, Algra A, Lisman T, Rosendaal FR. Clot lysis time and the risk of myocardial infarction and ischaemic stroke in young women; results from the RATIO casecontrol study. *Br J Haematol* 2012;156(02):252–258.
104. Neergaard-Petersen S, Ajjan R, Hvas AM, et al. Fibrin clot structure and platelet aggregation in patients with aspirin treatment failure. *PLoS One* 2013;8(08):e71150.
105. Tantry US, Bliden KP, Suarez TA, Kreutz RP, Dichiaro J, Gurbel PA. Hypercoagulability, platelet function, inflammation and coronary artery disease acuity: results of the Thrombotic Risk Progression (TRIP) study. *Platelets* 2010;21(05):360–367.
106. Gurbel PA, Bliden KP, Kreutz RP, Dichiaro J, Antonino MJ, Tantry US. The link between heightened thrombogenicity and inflammation: pre-procedure characterization of the patient at high risk for recurrent events after stenting. *Platelets* 2009;20(02):97–104.

107. Hou X, Han W, Gan Q, Liu Y, Fang W. Relationship between thromboelastography and long-term ischemic events as gauged by the response to clopidogrel in patients undergoing elective percutaneous coronary intervention. *Biosci Trends* 2017;11(02):209–213.
108. Neergaard-Petersen S, Larsen SB, Grove EL, Kristensen SD, Ajjan RA, Hvas AM. Imbalance between fibrin clot formation and fibrinolysis predicts cardiovascular events in patients with stable coronary artery disease. *Thromb Haemost* 2020;120(01):75–82.
109. Anzej S, Bozic M, Antovic A, et al. Evidence of hypercoagulability and inflammation in young patients long after acute cerebral ischaemia. *Thromb Res* 2007;120(01):39–46.
110. Undas A, Podolec P, Zawilska K, et al. Altered fibrin clot structure/function in patients with cryptogenic ischemic stroke. *Stroke* 2009;40(04):1499–1501.
111. Vucković BA, Djerić MJ, Ilić TA, et al. Fibrinolytic parameters, lipid status and lipoprotein(a) in ischemic stroke patients. *Srp Arh Celok Lek* 2010;138(Suppl 1):12–17.
112. Wang B, Li XQ, Ma N, et al. Association of thrombelastographic parameters with post-stenting ischemic events. *J Neurointerv Surg* 2017;9(02):192–195.
113. Undas A, Nowakowski T, Cieśla-Dul M, Sadowski J. Abnormal plasma fibrin clot characteristics are associated with worse clinical outcome in patients with peripheral arterial disease and thromboangiitis obliterans. *Atherosclerosis* 2011;215(02):481–486.
114. Okraska-Bylica A, Wilkosz T, Słowik L, Bazanek M, Koniecznyńska M, Undas A. Altered fibrin clot properties in patients with premature peripheral artery disease. *Pol Arch Med Wewn* 2012;122(12):608–615.
115. Orfeo T, Gissel M, Butenas S, Undas A, Brummel-Ziedins KE, Mann KG. Anticoagulants and the propagation phase of thrombin generation. *PLoS One* 2011;6(11):e27852.
116. Morishima Y, Honda Y. A direct oral anticoagulant edoxaban accelerated fibrinolysis via enhancement of plasmin generation in human plasma: dependent on thrombin-activatable fibrinolysis inhibitor. *J Thromb Thrombolysis* 2019;48(01): 103–110.
117. Franchi F, Rollini F, Garcia E, et al. Effects of edoxaban on the cellular and protein phase of coagulation in patients with coronary artery disease on dual antiplatelet therapy with aspirin and clopidogrel: results of the EDOX-APT study. *Thromb Haemost* 2020;120(01):83–93.

118. Mega JL, Braunwald E, Wiviott SD, et al; ATLAS ACS 2–TIMI 51 Investigators. Rivaroxaban in patients with a recent acute coronary syndrome. *N Engl J Med* 2012;366(01):9–19.
119. Alexander JH, Lopes RD, James S, et al; APPRAISE-2 Investigators. Apixaban with antiplatelet therapy after acute coronary syndrome. *N Engl J Med* 2011;365(08):699–708.
120. Eikelboom JW, Connolly SJ, Bosch J, et al; COMPASS Investigators. Rivaroxaban with or without aspirin in stable cardiovascular disease. *N Engl J Med* 2017;377(14):1319–1330.
121. Coppens M, Weitz JI, Eikelboom JWA. Synergy of dual pathway inhibition in chronic cardiovascular disease. *Circ Res* 2019;124 (03):416–425.
122. Ammollo CT, Semeraro F, Incampo F, Semeraro N, Colucci M. Dabigatran enhances clot susceptibility to fibrinolysis by mechanisms dependent on and independent of thrombin-activatable fibrinolysis inhibitor. *J Thromb Haemost* 2010;8(04):790–798.
123. Königsbrügge O, Weigel G, Quehenberger P, Pabinger I, Ay C. Plasma clot formation and clot lysis to compare effects of different anticoagulation treatments on hemostasis in patients with atrial fibrillation. *Clin Exp Med* 2018;18(03):325–336.
124. Salta S, Papageorgiou L, Larsen AK, et al. Comparison of antithrombin-dependent and direct inhibitors of factor Xa or thrombin on the kinetics and qualitative characteristics of blood clots. *Res Pract Thromb Haemost* 2018;2(04):696–707.
125. Franchi F, Rollini F, Cho JR, et al. Effects of dabigatran on the cellular and protein phase of coagulation in patients with coronary artery disease on dual antiplatelet therapy with aspirin and clopidogrel. Results from a prospective, randomised, doubleblind, placebo-controlled study. *Thromb Haemost* 2016;115 (03):622–631.
126. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, et al; RE-LY Steering Committee and Investigators. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2009;361(12): 1139–1151.
127. Oldgren J, Budaj A, Granger CB, et al; RE-DEEM Investigators. Dabigatran vs. placebo in patients with acute coronary syndromes on dual antiplatelet therapy: a randomized, doubleblind, phase II trial. *Eur Heart J* 2011;32(22):2781–2789.
128. Uchino K, Hernandez AV. Dabigatran association with higher risk of acute coronary events: meta-analysis of noninferiority randomized controlled trials. *Arch Intern Med* 2012;172(05):397–402.

CAPÍTULO 11

A IMPORTÂNCIA DO CUIDADO INTEGRAL: ABORDAGEM PRÉ E PÓS-CIRÚRGICA EM PACIENTES SUBMETIDOS À CIRURGIA CARDÍACA

Arthur Felipe Giambona Rente;
Bernardo Santos Resende;
Flavio Araújo Motta;
Herbert Gonçalves Krettli;
Mirna Alves Feo da Silva;
Roberta Passaglia Bolina;
Sergio Antonio López;
Tatiana Gonçalves Trezena Christino;
Wilton Paulo Freitas de Carvalho Vieira.

RESUMO

O cuidado pré e pós-cirúrgico de pacientes submetidos à cirurgia cardíaca é de extrema importância para garantir resultados positivos, minimizar complicações e promover a recuperação eficaz. Antes da cirurgia, a avaliação cuidadosa do estado de saúde, incluindo a identificação de fatores de risco cardiovascular e a otimização do estado clínico, é fundamental. Isso pode envolver o controle da pressão arterial, diabetes, doenças pulmonares e renais, assim como a cessação do tabagismo e a preparação psicológica. Durante o período pré-operatório, a educação do paciente e de seus familiares sobre o procedimento cirúrgico, os cuidados pós-operatórios e as expectativas de recuperação desempenham um papel fundamental. Além disso, a realização de exames pré-operatórios, como exames de imagem cardíaca e análises laboratoriais, é necessária para uma avaliação completa e planejamento da abordagem cirúrgica mais adequada. Após a cirurgia, os cuidados intensivos e o monitoramento contínuo são necessários para detectar e tratar complicações precoces, como sangramento, arritmias cardíacas e disfunção de órgãos. A gestão eficaz da dor, a prevenção de infecções e a mobilização precoce são aspectos importantes do cuidado pós-operatório que contribuem para a recuperação. Além disso, a reabilitação cardíaca após a cirurgia é a base para a otimização da função cardíaca, melhoria da capacidade funcional e redução do risco de complicações cardiovasculares futuras. Isso geralmente inclui exercícios supervisionados, orientação nutricional e suporte psicológico para ajudar os pacientes a recuperar sua qualidade de vida.

Palavras-chave: Cirurgia cardíaca. Cuidados pré-operatórios. Cuidados pós-operatórios. Reabilitação pós-operatória. Reabilitação cardíaca

1. PRIMEIROS REGISTROS HISTÓRICOS

Em 10 de julho de 1893, o Dr. Daniel Hale Williams, um cirurgião de Chicago, operou com sucesso um homem de 24 anos que havia sido esfaqueado no coração durante uma briga. A facada foi ligeiramente à esquerda do esterno e no centro do coração. Inicialmente considerado superficial, o ferimento, com o passar do tempo, apresentava um sangramento persistente, acompanhado por queixas de dor e de sintomas pronunciados de choque. Williams abriu o tórax do paciente e amarrou a artéria e a veia lesionadas dentro da parede torácica, provavelmente causando a perda de sangue. Ele então notou uma ruptura no pericárdio e um ferimento no coração¹.

Como o ferimento no ventrículo direito não estava sangrando, o cirurgião não deu nenhum ponto no ferimento no coração, decidindo fechar o buraco no pericárdio com pontos. O paciente se recuperou e Williams relatou esse caso somente 4 anos depois¹. O procedimento, frequentemente relatado, é provavelmente a primeira cirurgia bem-sucedida e documentada sobre uma facada no coração. Na época, a cirurgia foi considerada ousada e, embora ele não tenha realmente dado um ponto na ferida no coração, seu tratamento parece ter sido adequado. Alguns anos depois, outros cirurgiões suturaram feridas cardíacas, mas os pacientes não sobreviveram. Ludwig Rehn, cirurgião de Frankfurt, Alemanha, realizou o que muitos consideram a primeira operação cardíaca bem-sucedida².

Em 1896, um homem de 22 anos foi esfaqueado no coração e desmaiou. A polícia o encontrou pálido, coberto de suor frio e com muita falta de ar. Seu pulso estava irregular e suas roupas estavam encharcadas de sangue. A piora de sua condição, de acordo com as anotações do próprio Dr. Rehn, resultaram em aumento do hemotórax, sendo a ferida aberta de 1,5 cm no ventrículo direito suturada com uma agulha para intestino delgado, com sutura de seda amarrada na diástole. Dez anos após esse procedimento, o Dr. Rehn tratou mais 124 casos, registrando uma mortalidade de 60%, considerada um grande feito naquela época³.

Primeiro americano a relatar o reparo bem-sucedido de uma ferida cardíaca, o Dr. Luther Hill operou um menino de 13 anos, vítima de múltiplas facadas. O primeiro médico a chegar ao local do acidente encontrou o menino em estado de choque profundo e lembrou que o Dr. Hill havia falado sobre o reparo de feridas cardíacas durante uma reunião da sociedade médica local no Alabama. Chamado para atender essa emergência, o Dr. Hill, acompanhado por mais seis médicos, realizou a cirurgia na mesa da cozinha do paciente, em um barraco decadente. A iluminação era fornecida por duas lamparinas de querosene emprestadas de vizinhos. Um médico administrou anestesia com clorofórmio⁴.

O menino sofria de tamponamento cardíaco em decorrência de uma facada no ventrículo esquerdo, que foi reparada com duas suturas de catagute. Embora o pós-operatório imediato tenha sido tempestuoso, o menino se recuperou completamente. Mais tarde, o paciente, chamado Henry Myrick, se mudou para Chicago, onde, aos 53 anos, entrou em uma discussão, foi novamente esfaqueado no coração, muito próximo do ferimento original, e morreu devido ao ferimento⁴.

Outro marco na cirurgia cardíaca para trauma ocorreu durante a Segunda Guerra Mundial, quando Dwight Harken, então cirurgião do exército dos Estados Unidos, removeu 134 mísseis do mediastino, incluindo 55 do pericárdio e 13 das câmaras cardíacas, sem que registro de morte⁵. Atualmente, é difícil imaginar esse tipo de cirurgia ocorrendo sem os conhecimentos sofisticados sobre cateteres, bancos de sangue e equipamentos de monitoramento eletrônico. Porém, esse avanço só foi possível após as primeiras e posteriores iniciativas e descobertas em cirurgia cardíaca, que agora exigem um manejo pré e pós-operatório para a obtenção de resultados cada vez mais satisfatórios.

2. ESTRATÉGIAS PRÉ-CIRÚRGICAS

2.1 MEDIÇÃO DA HEMOGLOBINA GLICADA

O controle glicêmico pré-operatório ideal, definido por um nível de hemoglobina glicada (HbA1C) inferior a 6,5%, tem sido associado a reduções significativas na infecção profunda da ferida esternal, eventos isquêmicos e outras complicações^{6,7}. Diretrizes baseadas em evidências de meta-análises recomendam a triagem de todos os pacientes para diabetes no pré-operatório e intervenção para melhorar o controle glicêmico e atingir um nível de HbA1C inferior a 7% nos casos de maior relevância⁸. Apesar da recomendação, cerca de 25% dos pacientes submetidos à cirurgia cardíaca apresentam níveis de HbA1C superiores a 7% e 10% e têm diabetes não diagnosticado, indicando uma falha na aplicação das recomendações atuais para o manejo pré-operatório do diabetes⁹. Dados de uma revisão retrospectiva indicaram que o controle glicêmico pré-admissão, avaliado pela HbA1C, está associado à redução da sobrevida em longo prazo. Não está claro se as intervenções pré-operatórias em pacientes submetidos à cirurgia cardíaca registrarão melhores resultados. Com base nessa evidência de qualidade moderada, considera-se recomendável a medição pré-operatória da HbA1C para auxiliar a estratificação de risco¹⁰.

2.2 MEDIÇÃO PRÉ-OPERATÓRIA DE ALBUMINA

A baixa albumina sérica pré-operatória em pacientes submetidos à cirurgia cardíaca está associada a um risco aumentado de morbidade e mortalidade no pós-operatório – independentemente do índice de massa corporal (IMC)¹¹. A hipoalbuminemia é um prognóstico de risco pré-operatório, correlacionado com aumento do tempo de ventilação mecânica,

lesão renal aguda (LRA), infecção, maior tempo de internação e mortalidade¹²⁻¹⁴. Meta-análises apoiam a medição da albumina pré-operatória para prever complicações pós-operatórias da cirurgia cardíaca, sendo, portanto, também considerada útil para auxiliar na estratificação de risco¹⁴.

2.3 CORREÇÃO PRÉ-OPERATÓRIA DE DEFICIÊNCIA NUTRICIONAL

Para pacientes desnutridos, a suplementação nutricional oral tem maior efeito se iniciada 7 a 10 dias antes da cirurgia, sendo associada a uma redução na prevalência de complicações infecciosas em pacientes colorretais¹⁵. Nos pacientes submetidos à cirurgia cardíaca que apresentavam nível de albumina sérica inferior a 3,0 g/dL, a suplementação com 7 a 10 dias de terapia nutricional intensiva pode melhorar ainda mais os resultados¹⁶⁻¹⁹. Atualmente, porém, não estão disponíveis ensaios sobre a importância da terapia nutricional iniciada precocemente em pacientes submetidos a cirurgia cardíaca de alto risco. Mais estudos são necessários para determinar quando a cirurgia deve ser adiada para corrigir possíveis déficits nutricionais²⁰.

2.4 CONSUMO DE LÍQUIDOS ANTES DA ANESTESIA GERAL

A maioria das recomendações de cirurgia cardíaca exige que o paciente não ingira nada por via oral depois da meia-noite, para a cirurgia do dia seguinte ou, pelo menos, jejue por 6 a 8 horas após a ingestão de uma refeição sólida antes da cirurgia cardíaca eletiva²¹. Ensaios clínicos randomizados demonstraram, no entanto, que líquidos claros não alcoólicos podem ser administrados com segurança até 2 horas antes da indução da anestesia, e uma refeição leve pode ser administrada até 6 horas antes de procedimentos eletivos que requerem anestesia geral²¹⁻²³.

Encorajar o consumo de líquidos até 2 a 4 horas antes da cirurgia é um componente importante de todos os protocolos de Otimização da Recuperação Pós-operatória (ERAS) fora da cirurgia cardíaca²⁴. Porém, não foram realizados grandes estudos em populações submetidas ao procedimento. A evidência de apoio corresponde a populações submetidas a cirurgia não cardíaca. Um pequeno estudo em pacientes submetidos a cirurgia cardíaca demonstrou que uma bebida oral com carboidratos consumida 2 horas no pré-operatório era segura e não ocorreram incidentes de aspiração. Não foi relatada pneumonite por aspiração, embora esse potencial permaneça em pacientes submetidos a cirurgia cardíaca que apresentam retardo no esvaziamento gástrico devido ao diabetes mellitus. A ecocardiografia transesofágica também pode aumentar o risco de aspiração. Com base nos dados disponíveis, os líquidos podem ser continuados até 2 a 4 horas antes da anestesia geral²⁵.

2.5 CARGA PRÉ-OPERATÓRIA DE CARBOIDRATOS

Ingerir uma bebida com carboidratos 2 horas no pré-operatório reduz a resistência à insulina e a glicosilação dos tecidos, melhora o controle da

glicose no pós-operatório e melhora o retorno da função intestinal²⁴. Em uma revisão Cochrane sobre pacientes submetidos à cirurgia cardíaca, a carga de carboidratos reduziu a resistência à insulina pós-operatória e o tempo de internação hospitalar²³. Em um ensaio clínico randomizado em pacientes submetidos à cirurgia cardíaca, a administração pré-operatória de carboidratos foi considerada segura e melhorou a função cardíaca logo após a circulação extracorpórea. Porém, não afetou a resistência à insulina pós-operatória^{26,27}.

2.6 FERRAMENTAS DE ENVOLVIMENTO DO PACIENTE

A educação e o aconselhamento do paciente antes da cirurgia podem ser realizados pessoalmente, por meio de material impresso, via on-line ou com o uso de aplicativos. Esses métodos envolvem explicações de procedimentos e objetivos que podem ajudar a reduzir o medo, a fadiga e o desconforto perioperatórios e melhorar a recuperação e a alta precoce. Dados têm indicado que os aplicativos podem envolver os pacientes, promover a adesão e registrar resultados relatados pelos pacientes²⁷. Eles têm o objetivo de aumentar os cuidados preventivos e estimular os pacientes à prática de exercícios físicos, além do potencial de ampliar o conhecimento, diminuir a ansiedade, melhorar os resultados de saúde e reduzir a variação nos cuidados^{28,29}. Estudos-piloto em cirurgia cardíaca demonstraram a eficácia das plataformas de e-saúde, o que torna recomendável o seu uso²⁹.

2.7 PRÉ-REABILITAÇÃO

A pré-reabilitação permite que os pacientes suportem o estresse da cirurgia, aumentando a capacidade funcional³⁰⁻³². O exercício pré-operatório diminui a hiperreatividade simpática, melhora a sensibilidade à insulina e aumenta a proporção entre massa corporal magra e gordura corporal³³⁻³⁵. Também melhora a aptidão física e psicológica para a cirurgia, reduz as complicações pós-operatórias e o tempo de internação e otimiza a alta hospitalar^{30,31}. Um programa de pré-habilitação cardíaca deve incluir educação, otimização nutricional, treinamento físico, apoio social e redução da ansiedade, embora as evidências atuais sejam limitadas³³⁻³⁶. Estudos sobre cirurgias não cardíacas demonstraram os benefícios de 3 a 4 semanas de pré-habilitação. As intervenções de pré-habilitação antes da cirurgia cardíaca devem ser avaliadas mais detalhadamente. O número limitado de estudos e a diversidade de ferramentas de validação utilizadas reduzem sua recomendação, que também pode inviável em ambientes de urgência³⁷⁻³⁹.

2.8 TABAGISMO E CONSUMO DE ÁLCOOL

A triagem para uso de álcool e o tabagismo deve ser realizada no pré-operatório, pois além de serem fatores de risco para complicações pós-operatórias, são outra oportunidade para intervenções pré-operatórias⁴⁰. Esses hábitos são associados a complicações respiratórias,

feridas hemorrágicas, metabólicas e infecciosas⁴¹⁻⁴³. A cessação do tabagismo e a abstinência de álcool por 1 mês estão relacionadas a melhores resultados pós-operatórios⁴³⁻⁴⁵. Uma quantidade limitada de estudos está disponível, sendo necessários mais dados específicos sobre cirurgia cardíaca. Mesmo assim, os pacientes devem ser questionados sobre o tabagismo e o consumo de álcool utilizando ferramentas de triagem validadas e o consumo deve ser interrompido 4 semanas antes da cirurgia eletiva⁴⁶.

3. ESTRATÉGIAS INTRAOPERATÓRIAS

3.1 REDUÇÃO DE INFECÇÃO NO LOCAL CIRÚRGICO

Para ajudar a reduzir as infecções do local cirúrgico, os programas de cirurgia cardíaca devem oferecer um pacote de cuidados, que inclua terapias intranasais tópicas, protocolos de depilação e tempo e administração apropriados de antibióticos profiláticos perioperatórios, combinados com cessação do tabagismo, controle glicêmico adequado e promoção de normotermia pós-operatória durante a recuperação. Meta-análises concluíram que de 3 a 5 intervenções de cuidado podem reduzir infecções do sítio cirúrgico^{47,48}.

As evidências apoiam terapias intranasais tópicas para erradicar a colonização estafilocócica em pacientes submetidos à cirurgia cardíaca, sendo 18% a 30% dos indivíduos submetidos à cirurgia portadores de *Staphylococcus aureus*, apresentando um risco 3 vezes maior de infecções de sítio cirúrgico por *S. aureus* e bacteremia. Nesse caso, é recomendável que a terapia tópica seja aplicada⁴⁹. Estudos validam a redução dessas infecções em pacientes que recebem mupirocina⁵⁰, enquanto outros sugerem que as cefalosporinas baseadas no peso devem ser administradas menos de 1 hora antes da incisão na pele e continuadas por 48 horas após o término da cirurgia. Quando a cirurgia dura mais de 4 horas, os antibióticos necessitam de nova dose⁵¹.

Uma meta-análise dos protocolos de preparação da pele e depilação indica que a tosquia é preferível à depilação. A tosquia com máquina elétrica deve ocorrer próximo ao momento da cirurgia. Foi demonstrado que apenas um banho pré-operatório com clorexidina reduz a contagem bacteriana na ferida e não está associado a níveis significativos de eficácia. Medidas pós-operatórias, incluindo remoção do curativo estéril em 48 horas e lavagem diária das incisões com clorexidina, são potencialmente benéficas^{52,53}.

3.2 HIPERTERMIA

Estudos prospectivos mostraram que durante o reaquecimento com circulação extracorpórea (CEC), a hipertermia (temperatura central >37,9°C) está associada a déficits cognitivos, infecção e disfunção renal⁵⁴⁻⁵⁶. Hipertermia pós-operatória dentro de 24 horas após a cirurgia de revascularização do miocárdio foi associada à disfunção cognitiva em 4 a 6

semanas⁵⁴. O reaquecimento da CEC para normotermia deve ser combinado com aquecimento contínuo da superfície⁵⁷.

3.3 FIXAÇÃO ESTERNAL RÍGIDA

A maioria dos cirurgiões cardíacos usa cerclagem com fio para fechamento de esternotomia, devido à baixa taxa de complicações da ferida esternal e ao baixo custo dos fios. A cerclagem de arame une as bordas cortadas do osso, enrolando um arame ou faixa ao redor ou pelas 2 porções do osso e, em seguida, apertando-os para unir as 2 partes. Isso gera aproximação e compressão, mas não elimina o movimento lado a lado, impossibilitando a fixação rígida⁵⁸.

Em ensaios clínicos randomizados multicêntricos, o fechamento da esternotomia com fixação rígida da placa resultou em cicatrização esternal significativamente melhor, menos complicações esternais e nenhum custo adicional em comparação com a cerclagem com fio 6 meses após a cirurgia^{58,59}. Os resultados relatados pelos pacientes indicaram menos dor, melhor função dos membros superiores e melhores escores de qualidade de vida⁵⁹. As limitações desses estudos, porém, correspondem ao tamanho de amostra, projetado para testar o desfecho primário de melhora na cicatrização esternal, mas não os desfechos secundários de dor e função^{58,59}.

Pesquisas adicionais identificaram redução da mediastinite; alívio doloroso da pseudoartrose esternal, após esternotomia mediana; e cicatrização óssea superior quando comparada à cerclagem com fio. Com base nesses resultados, o consenso concluiu que a fixação esternal rígida traz benefícios em pacientes submetidos à esternotomia e deve ser considerada tanto em indivíduos de alto risco como naqueles com alto índice de massa corporal, radioterapia prévia da parede torácica, doença pulmonar obstrutiva crônica grave ou uso de esteroides⁶⁰⁻⁶².

3.4 ÁCIDO TRANEXÂMICO OU ÁCIDO ÉPSILON AMINOCAPRÓICO

O sangramento é uma ocorrência comum após a cirurgia e pode afetar adversamente os resultados^{63,64}. As publicações sobre o manejo do sangue dos pacientes geralmente se concentram na redução das transfusões de glóbulos vermelhos, por meio da identificação e do tratamento da anemia pré-operatória, do delineamento de limites seguros para transfusões, da coleta de sangue intraoperatória, do monitoramento do sistema de coagulação e de algoritmos baseados em dados para práticas transfusionais. Essa tem sido uma área de foco em diretrizes de prática clínica publicadas anteriormente^{65,66}.

A inclusão dos aspectos do manejo do sangue está além do escopo dessas recomendações. Isso inclui educação, auditoria e feedback contínuo do profissional. Devido à acessibilidade quase universal, perfil de baixo risco, custo-efetividade e facilidade de implementação, o uso de antifibrinolíticos com ácido tranexâmico ou ácido épsilon aminocapróico pode ser considerada. Em ensaio clínico randomizado de pacientes submetidos à

revascularização coronária, o total de hemoderivados transfundidos e a hemorragia grave ou tamponamento que requer reoperação foram reduzidos com o uso de ácido tranexâmico⁶⁷. Porém, dosagens mais elevadas são associadas a convulsões^{68,69}. Recomenda-se, com isso, dose total máxima de 100 mg/kg⁷⁰.

4. ESTRATÉGIAS PÓS-OPERATÓRIAS

4.1 CONTROLE GLICÊMICO PERIOPERATÓRIO

Considera-se que as intervenções para melhorar o controle glicêmico melhoram os resultados pós-cirúrgicos. Ensaio clínico randomizado, com diversas coortes de pacientes, apoiam o controle intensivo da glicemia perioperatória⁷¹. A carga pré-operatória de carboidratos resultou em níveis reduzidos de glicose após cirurgia abdominal e cardíaca^{72,73}. Após a cirurgia cardíaca, a morbidade da hiperglicemia é multifatorial e atribuída à toxicidade da glicose, aumento do estresse oxidativo, efeitos pró-trombóticos e inflamação^{71,74}. O controle glicêmico perioperatório é recomendado com base em dados randomizados não específicos para populações submetidas a cirurgia cardíaca e em estudos observacionais⁷⁵.

4.2 INFUSÃO DE INSULINA

O tratamento da hiperglicemia com infusão de insulina para o paciente submetido à cirurgia cardíaca pode estar associado à melhora do controle glicêmico perioperatório. A hipoglicemia pós-operatória deve ser evitada, especialmente em pacientes com faixa alvo de glicemia restrita (isto é, 80-110 mg/dL). Ensaio clínico randomizado apoiam protocolos de infusão de insulina para tratar hiperglicemia no período perioperatório; no entanto, são necessários mais estudos específicos^{74,76,77}.

4.3 GERENCIAMENTO DA DOR

Há pouco tempo, os opioides parenterais eram a base do tratamento da dor pós-operatória após cirurgia cardíaca, sendo associados a efeitos adversos, incluindo sedação, depressão respiratória, náuseas, vômitos e íleo. Evidências indicam que abordagens multimodais poupadoras de opioides são capazes de controlar adequadamente a dor, por meio de efeitos aditivos ou sinérgicos de diferentes tipos de analgésicos, permitindo o uso de doses mais baixas de opioides⁷⁸.

Anti-inflamatórios não esteroides estão associados à disfunção renal após a cirurgia cardíaca, enquanto a inibição seletiva da COX-2 é relacionada a um risco significativo de eventos tromboembólicos pós-cirúrgico^{79,80}. O paracetamol intravenoso, por sua vez, pode ser melhor absorvido até que a função intestinal se recupere no pós-operatório. Dados de uma meta-análise indicam que, quando adicionado aos opioides, o paracetamol produz analgesia superior, efeito poupador de opioides e ações antieméticas

independentes. Sua dosagem é de 1 g a cada 8 horas. As preparações combinadas de acetaminofeno com opioides devem ser descontinuadas⁸¹.

O tramadol tem efeitos opioides e não opioides, mas com alto risco de delirium. Sua vantagem, no entanto, é a redução de 25% no consumo de morfina, diminuição nos níveis de dor e maior conforto ao paciente no pós-operatório⁸². A pregabalina, por sua vez, também reduz o consumo de opioides, sendo utilizada na analgesia multimodal pós-operatória. Quando administrada 1 hora antes da cirurgia e durante 2 dias no pós-operatório, otimiza os escores de dor em comparação ao placebo⁸³. O uso de gabapentina (600 mg), 2 horas antes da cirurgia cardíaca, reduz os níveis de dor, a necessidade de opioides e as náuseas e vômitos pós-operatórios⁸⁴.

Além de diminuir a necessidade de opioides, a dexmedetomidina – um agonista α -2 intravenoso, reduziu a mortalidade por todas as causas em 30 dias, promovendo menor incidência de delirium pós-operatório e tempos de intubação mais curtos, de acordo com dados de uma meta-análise⁸⁵. Devido ao seu perfil hemodinâmico favorável, depressão respiratória mínima, propriedades analgésicas e redução da incidência de delirium, a cetamina também tem uso potencial na cirurgia cardíaca⁸⁶.

Os pacientes devem receber aconselhamento pré-operatório para estabelecer expectativas apropriadas sobre as metas de analgesia perioperatória. Avaliações da dor devem ser feitas no momento de intubação para garantir a menor dose eficaz de opioide. A ferramenta de observação da dor em cuidados intensivos, a escala de dor comportamental e o monitoramento do índice bispectral podem ter um papel relevante nesse caso^{87,88}.

4.4 TRIAGEM SISTEMÁTICA PÓS-OPERATÓRIA DE DELIRIUM

Delirium é um estado de confusão agudo caracterizado por estado mental flutuante, desatenção e pensamento desorganizado ou alteração do nível de consciência, que ocorre em cerca de 50% dos pacientes após cirurgia cardíaca⁸⁹. Está associado à redução da sobrevida hospitalar e em longo prazo, à ausência de readmissão hospitalar e à recuperação cognitiva e funcional, sendo sua detecção precoce relevante para determinar a causa subjacente – incluindo dor, hipoxemia, baixo débito cardíaco e sepse – e iniciar o tratamento necessário⁹⁰. O rastreio pode ser feito por meio de uma ferramenta sistemática, como o Confusion Assessment Method for the Intensive Care Unit ou a Intensive Care Unit Delirium Screening Checklist⁹¹. Devido à complexidade da patogênese do delirium, é improvável que uma única intervenção ou agente farmacológico reduza sua incidência pós-cirurgia cardíaca⁹¹. As estratégias não farmacológicas são um componente de primeira linha do tratamento⁹² e não há evidências de que o uso profilático de antipsicóticos, a exemplo do haloperidol reduza sua ocorrência⁹³.

4.5 HIPOTERMIA PERSISTENTE

A hipotermia pós-operatória é uma falha no retorno ou manutenção da normotermia, no período de 2 a 5 horas após a admissão na unidade de terapia intensiva (UTI) associada à cirurgia cardíaca⁹⁴. Está associada ao aumento de hemorragias, infecções, internamento hospitalar prolongado e morte. Estudos observacionais sugerem que se a hipotermia for de curta duração, os resultados podem ser melhorados⁹⁵.

4.6 PATÊNCIA DO TUBO TORÁCICO

Logo após a cirurgia cardíaca, a maioria dos pacientes apresenta algum grau de sangramento. Se não for evacuado, o sangue retido pode causar tamponamento ou hemotórax. Assim, um dreno pericárdico é sempre necessário no pós-cirúrgico para evacuar o sangue mediastinal. Os drenos utilizados são capazes de entupir com sangue coagulado em até 36% dos casos⁹⁶. Quando esses tubos ficam obstruídos, o sangue mediastinal pode se acumular ao redor do coração ou dos pulmões, exigindo reintervenções para tamponamento ou hemotórax. O sangue mediastinal retido hemólise e promove um processo inflamatório oxidativo que pode causar ainda derrames pleurais e pericárdicos e desencadear fibrilação atrial pós-operatória⁹⁷.

As estratégias de manipulação do dreno torácico utilizadas na tentativa de manter a patência do dreno e são de eficácia e segurança questionáveis. Um exemplo é a extração ou ordenha do dreno torácico, em que o médico retira os tubos em direção ao recipiente de drenagem para quebrar coágulos visíveis ou criar curtos períodos de alta pressão negativa para remover coágulos. Em meta-análises de ensaios clínicos randomizados, a retirada do dreno torácico demonstrou ser ineficaz e potencialmente prejudicial^{98,99}. Outra técnica para manutenção da patência é o rompimento do campo estéril para acessar o interior dos drenos torácicos e o uso de um tubo menor para aspirar o coágulo. Essa técnica é arriscada, pois pode aumentar o risco de infecção e potencialmente danificar estruturas internas¹⁰⁰.

Para evitar o entupimento do dreno torácico, métodos de desobstrução podem ser usados para prevenir a oclusão sem romper o campo estéril. Foi demonstrado que isso reduz a necessidade de intervenções para tratar o sangue retido em comparação com a drenagem torácica convencional¹⁰¹⁻¹⁰². A depuração ativa do dreno torácico também reduziu a fibrilação atrial pós-operatória, sugerindo que o sangue retido pode ser um gatilho para esse problema. Embora não existam critérios padrão para o momento da remoção do dreno mediastinal, as evidências sugerem que eles podem ser retirados com segurança assim que a drenagem se tornar macroscopicamente serosa¹⁰³.

4.7 TROMBOPROFILAXIA QUÍMICA

Eventos trombóticos vasculares correspondem a trombose venosa profunda e embolia pulmonar e são complicações potencialmente evitáveis

após a cirurgia cardíaca. Os pacientes permanecem hipercoaguláveis após o procedimento cirúrgico, aumentando o risco de eventos trombóticos vasculares¹⁰⁴. Todos, no entanto, se beneficiam da tromboprolifaxia mecânica obtida com meias de compressão e/ou compressão pneumática intermitente durante o período de internação ou até que tenham mobilidade adequada para reduzir a incidência de trombose venosa profunda, mesmo na ausência de tratamento farmacológico¹⁰⁵. Uma meta-análise sugeriu que a profilaxia química poderia reduzir o risco de eventos trombóticos vasculares sem aumentar o sangramento ou o tamponamento cardíaco¹⁰⁶. Com base nisso, a profilaxia farmacológica deve ser utilizada assim que a hemostasia satisfatória for alcançada^{106,107}.

4.8 ESTRATÉGIAS DE EXTUBAÇÃO

A ventilação mecânica prolongada após cirurgia cardíaca está associada a internação mais longa, maior morbidade, mortalidade e aumento de custos¹⁰⁸. A extubação precoce, no período de 6 horas após a chegada à UTI, pode ser obtida com protocolos de extubação, tempo determinado e anestesia com opioides em baixas doses. Mesmo em pacientes de alto risco, esse procedimento é seguro, resultando em redução do tempo de UTI e de internação, além de gerar menos custo^{109,110}. Uma meta-análise verificou que o tempo de internação e de UTI foram reduzidos, sem registrar nenhuma diferença na morbidade e mortalidade. Estudos, portanto, indicaram que a extubação precoce é segura, mas a eficácia na redução de complicações não foi demonstrada de forma conclusiva¹¹¹.

4.9 ESTRESSE RENAL E LESÃO RENAL AGUDA

A lesão renal aguda (LRA) é responsável por cerca de 22 a 36% das complicações que ocorrem nos procedimentos cirúrgicos cardíacos, elevando de forma significativa os custos hospitalares¹¹². As estratégias para reduzir a LRA envolvem a avaliação de pacientes com potencial risco e a implementação de terapias para reduzir a incidência. Biomarcadores – como inibidor tecidual de metaloproteinases-2 e proteína 7 de ligação ao fator de crescimento semelhante à insulina – podem identificar pacientes que apresentam risco aumentado de desenvolver LRA 1 hora após a cirurgia cardíaca¹¹³.

Em um ensaio clínico randomizado, pacientes com biomarcadores urinários positivos que foram designados para um algoritmo de intervenção tiveram reduções na LRA subsequente. Evitar agentes nefrotóxicos, descontinuar inibidores da enzima conversora de angiotensina e antagonistas da angiotensina II por 48 horas, monitoramento rigoroso da creatinina e do débito urinário, evitar hiperglicemia e agentes de radiocontraste e monitoramento rigoroso para otimizar o status volêmico e os parâmetros hemodinâmicos eram alguns dos critérios determinados pelo algoritmo utilizado¹¹⁴. Resultados semelhantes foram relatados em um ensaio clínico

randomizado após cirurgia em uma população que recebeu cirurgia não cardíaca¹¹⁵.

4.10 TERAPIA COM FLUIDOS DIRECIONADA POR METAS

Técnicas de monitoramento para orientar a administração de fluidos, vasopressores e inotrópicos para evitar hipotensão e baixo débito cardíaco são alguns procedimentos utilizados pela fluidoterapia direcionada por metas¹¹⁶. Embora muitos profissionais de saúde façam isso informalmente, a fluidoterapia conta com um algoritmo padronizado para todos os pacientes, visando, com isso, melhorar os resultados. As metas quantificadas incluem pressão arterial, índice cardíaco, saturação venosa sistêmica de oxigênio e débito urinário. O consumo de oxigênio, o débito de oxigênio e os níveis de lactato também podem melhorar os métodos terapêuticos. Ensaios de fluidoterapia direcionados a metas demonstram consistentemente taxas de complicações reduzidas e tempo de permanência na cirurgia em geral e especificamente na cirurgia cardíaca¹¹⁷.

5. TENDÊNCIAS EM CIRURGIA CARDÍACA

Técnicas minimamente invasivas, híbridas e transcater, juntamente com o aumento da idade e da complexidade médica dos pacientes, exigiram uma abordagem diferente para pacientes cirúrgicos cardíacos. O recente conceito de “The Heart Team” mudou a forma como os pacientes são tratados. Isso inclui encaminhamento para centros em vez de cirurgias individuais, avaliação em clínicas multidisciplinares, procedimentos realizados por dois ou mais profissionais e cuidados pós-operatórios em instalações de alta qualidade¹¹⁸.

Devido ao envelhecimento da população e ao aumento do encaminhamento para procedimentos baseados nos benefícios do transcater e das técnicas minimamente invasivas, o número de pacientes cirúrgicos cardíacos com mais de 80 anos aumentou até 24 vezes nas últimas décadas. O efeito de fluxo do aumento de procedimentos transcater tem sido um encaminhamento crescente para procedimentos cirúrgicos valvares mais complexos^{118,119}.

As pontuações de risco, como o EuroSCORE e a pontuação de risco STS, se tornaram populares e amplamente utilizadas em cirurgia cardíaca nas últimas décadas. Porém, os pacientes idosos e de alto risco normalmente não apareceram nos conjuntos de dados, e sua natureza mais complexa exigiu uma abordagem diferente. A avaliação por equipes multidisciplinares e o foco na fragilidade permitiram uma avaliação mais precisa dessa população. Os riscos imediatos podem ser avaliados, assim como os benefícios potenciais a longo prazo, incluindo qualidade de vida e redução de readmissões hospitalares, de procedimentos complexos e caros^{120,121}.

A cirurgia da artéria coronária continua sendo o procedimento cirúrgico cardíaco em adultos mais comum realizado mundialmente, sendo a cirurgia valvar aórtica o procedimento valvar mais comum. Os pacientes

idosos, em particular, podem se beneficiar de técnicas avançadas, como a cirurgia coronária aórtica sem circulação extracorpórea, onde a revascularização cirúrgica é realizada sem uma máquina coração-pulmão e sem manipulação da aorta^{122,123}. Isso evita lesões em órgãos-alvo causadas por êmbolos que podem ser gerados pelo circuito de circulação extracorpórea (CEC) e pinçamento aórtico. Um exemplo de abordagem multidisciplinar para problemas complexos é o uso de técnicas híbridas, onde a tecnologia transcaterter é usada em conjunto com cirurgia aberta¹²⁴.

A cirurgia cardíaca minimamente invasiva está se tornando mais comum. Pacientes idosos podem se beneficiar desse procedimento, com menos trauma tecidual e tempo de recuperação mais curto. Porém, a necessidade de canulação periférica para bypass pode aumentar o risco de embolização retrógrada da placa aterosclerótica, o que deve ser considerado ao decidir a abordagem cirúrgica. O manejo pós-operatório na cirurgia minimamente invasiva é diferente da cirurgia por esternotomia. Os pacientes são frequentemente internados na unidade de terapia intensiva, intermediária ou redutora. Em caso de sangramento ou tamponamento cardíaco, a reentrada pode ser mais difícil e exigir uma esternotomia de novo na unidade de terapia intensiva¹²⁵.

6. AVANÇOS RECENTES EM CIRURGIA CARDÍACA

6.1 CONDIÇÕES RESPIRATÓRIAS

A disfunção pulmonar ocorre em 10 a 25% dos pacientes cirúrgicos cardíacos, sendo um dos principais contribuintes para a morbidade precoce e tardia. Tem origem multifatorial incluindo: doença pulmonar pré-operatória coexistente; uso de CEC com ventilação mínima ou ausente e lesão inflamatória; manipulação pulmonar intraoperatória; sangramento intratorácico e administração de hemoderivados; e fatores mecânicos e dolorosos relacionados à incisão cirúrgica. Atelectasias e derrames pleurais ocorrem em quase todos os pacientes. Ventilação protetora pulmonar e manobras de recrutamento alveolar, que podem começar no intraoperatório, são sugeridas para otimização da troca gasosa pós-operatória e redução de lesão pulmonar associada ao ventilador¹²⁶.

A ventilação de suporte adaptativo e os protocolos de desmame automatizado para pacientes cardíacos podem resultar em desmame e extubação mais rápidos quando comparados aos modos ventilatórios tradicionais em pacientes cirúrgicos acelerados. Embora o significado clínico da redução do tempo de desmame possa ser questionado, não foram demonstrados resultados piores com o desmame em circuito fechado¹²⁷.

6.2 CONDIÇÕES HEMODINÂMICAS

A cirurgia cardíaca resulta em um estado hipermetabólico moderado, gerando um risco de incompatibilidade entre oferta de perfusão e demanda metabólica na presença de disfunção cardíaca e reserva cardiovascular

limitada. O suporte cardiovascular pós-operatório visa minimizar qualquer incompatibilidade sistemática ou regional entre oferta e demanda. Um aumento no consumo de oxigênio de 10 a 20% ocorre no primeiro dia pós-operatório e é mantido por pelo menos 24 a 48 horas, principalmente quando o suporte ventilatório mecânico é reduzido e o paciente é mobilizado, podendo ser aumentado no contexto de dor, ansiedade ou delírio. A extração hepatoplânica de oxigênio e o consumo de oxigênio renal se elevam no pós-operatório imediato¹²⁸.

Isso, no entanto não é acompanhado por aumentos correspondentes no fluxo sanguíneo regional, uma vez que a proporção do débito cardíaco (DC) permanece a mesma. A perfusão esplânica pode ficar ainda mais comprometida devido ao aumento da pré-carga, congestão venosa e redistribuição do fluxo sanguíneo para a periferia associada à vasodilatação. CO insuficiente e alta extração sistêmica de oxigênio têm sido associados a resultados adversos no pós-operatório imediato. O foco do manejo da terapia intensiva após cirurgia cardíaca é manter a perfusão adequada dos órgãos. Embora vários dispositivos estejam disponíveis para monitorar o DC, a abordagem para avaliar a perfusão de órgãos é mais complexa¹²⁹.

Uma síndrome de baixo CO pós-operatória afeta até 20% dos pacientes cirúrgicos cardíacos. Catecolaminas e inibidores de fosfodiesterase são comumente usados para apoiar o CO, embora nenhum estudo clínico randomizado tenha demonstrado seu benefício e algumas meta-análises e dados observacionais sugerem que eles podem afetar adversamente a sobrevivência. Até 25% dos pacientes desenvolvem síndrome vasoplégica com hipotensão e índice cardíaco elevado, que requerem doses crescentes de vasopressores ou ocasionalmente múltiplos agentes vasopressores. Por outro lado, vasodilatadores podem ser necessários para controlar a hipertensão, especialmente no contexto de substituições valvulares aórticas e procedimentos na aorta¹³⁰.

A avaliação ideal da responsividade a fluidos continua sendo uma área controversa nos cuidados cardíacos pós-operatórios. Embora a dependência de pressões de enchimento estáticas seja rara na prática moderna, medidas dinâmicas, como variação do volume sistólico e variação da pressão de pulso, são confundidas pela disfunção ventricular direita, extubação precoce e respiração espontânea. A maioria das evidências sobre fluidos intravenosos foi obtida fora da população cirúrgica cardíaca e existe uma variabilidade considerável na prática clínica sem diretrizes consensuais. A tendência na administração de fluidos em pacientes cardiotorácicos inclui administração restritiva de fluidos intra-operatórios e pós-operatórios¹³¹.

6.3 SUPORTE CIRCULATÓRIO MECÂNICO

Suporte circulatório mecânico (MCS) é um termo que abrange vários dispositivos utilizados para suporte cardiovascular de curto e longo prazo. O

MCS de curto prazo é uma medida provisória para resgatar pacientes com insuficiência cardíaca aguda descompensada, choque cardiogênico, incluindo choque cardiogênico pós-cardiotomia, arritmias ventriculares refratárias, embolia pulmonar maciça ou crise hipertensiva pulmonar. Também pode ser usado profilaticamente antes de procedimentos cardíacos invasivos em pacientes com alto risco de descompensação cardiovascular no intraoperatório¹³².

O objetivo do MCS de curto prazo é levar o paciente à recuperação, cirurgia, dispositivo durável ou à decisão se houver incerteza prognóstica. Há escassez de evidências sobre a seleção e o momento do MCS em pacientes com choque cardiogênico. Essas decisões devem ser tomadas por equipes multidisciplinares experientes. A etiologia do choque cardiogênico determina em grande parte o prognóstico, independentemente do dispositivo escolhido, sendo o choque cardiogênico pós-cardiotomia o pior prognóstico¹³².

6.3.1 Bomba de balão intra-aórtico (IABP)

A IABP é a forma de MCS mais comumente usada, pois é fácil de implantar e mais barato. Seu uso foi questionado, particularmente em pacientes com choque cardiogênico após infarto agudo do miocárdio, uma vez que o estudo IABP-SHOCK II não conseguiu demonstrar benefício na mortalidade em 30 dias, resultando em um rebaixamento do recomendações para seu uso tanto na Europa quanto nos Estados Unidos¹³².

6.3.2 Dispositivos de assistência ventricular percutânea

O Impella e o TandemHeart são dispositivos MCS de curta duração, que podem ser considerados dispositivos de assistência ventricular percutânea (DAV), que na configuração típica fornecem descompressão do ventrículo esquerdo, drenando o ventrículo e o átrio esquerdo com reinfusão arterial. Esses dispositivos são mais caros que a oxigenação por membrana extracorpórea (ECMO), podem não oferecer suporte suficiente ao ventrículo esquerdo e não fornecem suporte para trocas gasosas. Porém, seu uso parece estar aumentando, com algumas diretrizes favorecendo DAV percutâneos ou ECMO em vez da BIA. As complicações comuns dos DAV percutâneos, assim como da ECMO venoarterial, incluem isquemia de membros, síndrome compartimental, pseudoaneurisma, sangramento, trombocitopenia, lesão vascular, infecção, eventos tromboembólicos e hemólise¹³³.

6.3.3 Oxigenação por membrana extracorpórea (ECMO)

A ECMO é uma forma de MCS de curto prazo, que pode fornecer suporte circulatório parcial ou total por meio de canulação venoarterial periférica ou central. Suas principais vantagens são o fornecimento de suporte às trocas gasosas, além do suporte circulatório, e o início rápido, mesmo à beira do leito, por meio de canulação periférica. Uma grande desvantagem da ECMO venoarterial periférica é o aumento da pós-carga

ventricular esquerda, que pode levar à distensão do ventrículo esquerdo, necessitando de manobras de ventilação, sendo útil como ponte para recuperação, suporte mecânico de longo prazo ou transplante cardíaco. A ECMO é a modalidade MCS de escolha para auxiliar pacientes com crise hipertensiva pulmonar e para os casos de insuficiência biventricular¹³⁴.

6.3.4 Dispositivos cirúrgicos de assistência ventricular

Os DAV cirúrgicos de curto prazo podem ser implantados para apoiar o ventrículo esquerdo, o ventrículo direito ou ambos. Os modelos CentriMag e Abiomed (Impella 5.0) fornecem suporte mais estável a curto e médio prazo. O MCS de longo prazo é fornecido por meio de um DAV durável, principalmente o HeartMate II e III e o HeartWare HVAD, que são usados como ponte para o transplante cardíaco ou como terapia de destino, com o HeartMate III considerado a próxima geração dispositivo¹³⁵.

6.4 ECOCARDIOGRAFIA

O acesso imediato à ecocardiografia é essencial para controlar a instabilidade hemodinâmica, comum após cirurgia cardíaca. A ecocardiografia transesofágica (ETE), por sua vez, é um importante auxiliar no diagnóstico da causa da instabilidade hemodinâmica em pacientes ventilados no pós-cirúrgico. Um estudo ETE pode apoiar um diagnóstico de insuficiência no ventrículo esquerdo, hipovolemia e isquemia miocárdica ou identificar complicações cirúrgicas cardíacas, como tamponamento, obstrução dinâmica da via de saída do VE secundária ao movimento sistólico anterior do folheto da válvula mitral ou insuficiência aguda do VD. Mesmo com aprimoramento de imagem, a ecocardiografia transtorácica (ETT) é inadequada em pacientes após cirurgia cardíaca, sendo mais útil quando os pacientes são extubados e os drenos torácicos removidos. A ultrassonografia pulmonar realizada ao mesmo tempo que o ETT acrescenta informações diagnósticas significativas, incluindo a identificação de edema pulmonar, derrame pleural, consolidação e pneumotórax¹³⁶.

Sondas TOE descartáveis miniaturizadas, por sua vez, oferecem monitoramento contínuo. Metade do tamanho de uma sonda padrão, mTOE monopiano e imagens de fluxo colorido facilitam o manejo em pacientes hemodinamicamente instáveis no pós- cirurgia cardíaca. As intervenções mais comuns incluem alterações nas medicações vasoativas em 45% e administração de líquidos adicionais em 41% dos pacientes. Um protocolo de desmame de ECMO venoarterial guiado por mTOE foi usado para prever a capacidade de desmame de ECMO venoarterial¹³⁷.

Uma indicação frequente de ecocardiografia após cirurgia cardíaca é a avaliação da função ventricular, uma vez que são comuns a redução da complacência e a disfunção miocárdica. O TOE tridimensional (3D) supera alguns dos problemas do bidimensional (2D), capturando um conjunto de dados que permite a reconstrução multiplanar e uma avaliação mais precisa do volume do ventrículo esquerdo. A medição da deformação miocárdica,

utilizando ecocardiografia com speckle-tracking, por sua vez, apoiou a detecção precoce de disfunção miocárdica^{137,138}.

A redução na deformação longitudinal global do ventrículo esquerdo intraoperatória é um preditor independente de disfunção pós-operatória precoce em pacientes submetidos à cirurgia cardíaca, sendo associada a hospitalizações mais longas em pacientes submetidos à substituição cirúrgica da valva aórtica por estenose. Uma redução na deformação longitudinal global do VD está associada à insuficiência do ventrículo direito após a inserção de um dispositivo de assistência ventricular esquerda (LVAD). Técnicas para auxiliar na avaliação hemodinâmica perioperatória após cirurgia cardíaca têm um potencial significativo^{137,138}.

6.5 HEMOSTASIA E TRANSFUSÃO DE HEMODERIVADOS

Sangramento excessivo devido a coagulopatia ocorre em até 10% dos casos pós-operatórios e está associado a piores resultados. Avaliações tradicionais de coagulação têm capacidade limitada de prever sangramento perioperatório com tempo de resposta de até 1 hora. Os testes viscoelásticos usando tromboelastografia (TEG) e tromboelastometria rotacional (ROTEM) têm a vantagem de fornecer informações sobre a atividade fisiológica dos fatores de coagulação, a função plaquetária e a atividade do fibrinogênio e do plasminogênio com um tempo de resposta rápido¹³⁹.

A hipofibrinogenemia está associada ao aumento do sangramento e ao uso de hemácias. A maioria dos algoritmos de transfusão sugere um gatilho de <150 mg/dL. As opções de substituição incluem FFP, crioprecipitado e concentrado de fibrinogênio. A substituição por concentrado de fibrinogênio, embora seja uma opção potencialmente atraente, não é apoiada pelas evidências atuais e seu uso não está atualmente aprovado em todos os países^{140,141}. Muitos pacientes submetidos à cirurgia de revascularização do miocárdio receberam agentes antiplaquetários pré-operatórios. Em um ECR de pacientes submetidos à cirurgia de revascularização do miocárdio, a aspirina não foi associada ao aumento do sangramento, sendo geralmente continuada no pré-operatório e, na ausência de sangramento importante, deve ser iniciada no início da fase pós-operatória¹⁴².

Os inibidores plaquetários P2Y12 – incluindo clopidogrel, prasugrel e ticagrelor – aumentam o risco de sangramento relacionado à cirurgia cardíaca, com o prasugrel associado à maior taxa de sangramento perioperatório. O momento da interrupção desses agentes depende da urgência cirúrgica, equilibrando o risco de trombose versus o risco de sangramento. Para procedimentos cirúrgicos cardíacos eletivos, recomenda-se que o clopidogrel e o ticagrelor sejam interrompidos 5 dias antes e o prasugrel deve ser interrompido 7 dias antes, devido à sua ação prolongada. Em pacientes de alto risco – nos quais a interrupção da terapia antiplaquetária dupla (TAPD) é considerada insegura –, os inibidores P2Y12 podem ser substituídos por um agente antiplaquetário alternativo com meia-vida mais

curta. Na ausência de sangramento perioperatório significativo, a TAPD deve ser reiniciada o mais rápido possível após a cirurgia¹⁴³.

O uso de TEG e ROTEM tem sido um foco principal de pesquisa no manejo de sangramento relacionado à cirurgia cardíaca e algoritmos de tratamento que utilizam esses dispositivos registraram redução no uso de hemoderivados, redução na incidência de reexploração de sangramento pós-operatório, diminuição no custo hospitalar e redução no uso off-label de fator VII ativado recombinante (rFVII) como terapia de resgate¹⁴⁰.

6.6 CONDIÇÕES RENAIS

A medula renal é perfundida com baixa concentração de oxigênio, tornando os rins suscetíveis a lesões devido à reserva limitada. A lesão renal aguda (LRA) ocorre em até 30% dos pacientes após cirurgia cardíaca e está associada ao aumento da mortalidade correlacionada a sua gravidade. Os fatores de risco incluem idade, hipertensão, doença renal crônica pré-existente, transfusão de sangue, suporte inotrópico, duração da CEC, pinçamento aórtico, fornecimento restrito de oxigênio e hemodiluição grave¹⁴⁴.

Uma redução na perfusão renal e um desequilíbrio entre o fornecimento renal de oxigênio e o consumo de oxigênio podem levar a lesão renal significativa. O fornecimento renal de oxigênio varia muito durante a CEC e no pós-operatório. Mesmo um período o fornecimento renal de oxigênio insuficiente durante a CEC está significativamente associado à ocorrência de LRA. Em pacientes com insuficiência cardíaca descompensada, a congestão venosa, e não o CO, é o fator importante no desenvolvimento de LRA¹⁴⁵.

As diretrizes para o diagnóstico de LRA recomendam o uso dos critérios Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO). Um aumento na creatinina sérica ocorre tardiamente no desenvolvimento da LRA e a identificação de novos biomarcadores, como a lipocalina associada à gelatinase de neutrófilos e a interleucina-18, pode ajudar na detecção precoce e no prognóstico da LRA e, assim, melhorar potencialmente a instituição precoce do tratamento. Foi demonstrado que apenas algumas estratégias para prevenir e controlar a LRA melhoram os resultados, incluindo a perfusão de CEC direcionada por objetivos, mantendo o fornecimento renal de oxigênio adequado. As estratégias para prevenir a LRA devem incluir a identificação dos pacientes em risco, o tratamento dos fatores de risco modificáveis e o diagnóstico precoce da LRA¹⁴⁶.

6.7 CONDIÇÕES NEUROLÓGICAS

A incidência de acidente vascular cerebral isquêmico pós-operatório é de até 4% para revascularização coronariana e pode aumentar para 10% para substituições valvares e procedimentos combinados, com um aumento adicional no cenário de fibrilação atrial perioperatória. O delirium se

desenvolve em 25 a 50% dos pacientes após cirurgia cardíaca e está associado ao declínio cognitivo e ao aumento da mortalidade¹⁴⁷.

Para minimizar o risco ou sequelas de complicações neurológicas é necessário, principalmente, oferecer suporte e se monitorar a função sistólica e o ritmo cardíaco, a perfusão e oxigenação, o estado de fluidos, ácido-base e eletrólitos para evitar hipoperfusão pós-operatória. A fibrilação atrial é uma das principais causas de AVC perioperatório. Porém, nenhum ensaio controlado abordou o uso de terapia anticoagulante para fibrilação atrial pós-operatória de início recente. A hipertermia é um fator de risco para disfunção cognitiva pós-operatória e deve ser evitada, incluindo o período de reaquecimento ativo na UTI. Ela também está associada a resultados neurológicos adversos e é passível de intervenção para manter a normoglicemia¹⁴⁸.

A oximetria cerebral, utilizando espectroscopia no infravermelho próximo (NIR), pode ser útil para minimizar complicações cerebrais após cirurgia, principalmente durante procedimentos envolvendo o arco aórtico. Os estudos até o momento produziram resultados conflitantes e, embora os episódios de dessaturação tenham sido associados a complicações cerebrais, não há evidências suficientes para apoiar que os algoritmos baseados em NIR proporcionem benefícios clínicos¹⁴⁹.

Poucas terapias farmacológicas têm evidência clínica suficiente de eficácia para prevenir ou tratar disfunção cognitiva pós-operatória e delirium. O uso de dexmedetomidina conquistou interesse, também apoiado por estudos em populações gerais de UTI¹⁵⁰.

REFERÊNCIAS

1. Williams DH: Stab wound of the heart, pericardium—Suture of the pericardium—Recovery—Patient alive three years afterward. *Med Rec* 1897; 1.
2. Rehn L: On penetrating cardiac injuries and cardiac suturing. *Arch Klin Chir* 1897; 55:315.
3. Rehn L: Zur chirurgie des herzens und des herzbeutels. *Arch Klin Chir* 1907; 83:723; quoted from Beck CS: Wounds of the heart: The technic of suture. *Arch Surg* 1926; 13:212.
4. Hill LL: A report of a case of successful suturing of the heart, and table of thirty seven other cases of suturing by different operators with various terminations, and the conclusions drawn. *Med Rec* 1902; 2:846.
5. Harken DE: Foreign bodies in and in relation to the thoracic blood vessels and heart: I. Techniques for approaching and removing foreign bodies from the chambers of the heart. *Surg Gynecol Obstet* 1946; 83:117.

6. Narayan P, Kshirsagar SN, Mandal CK, et al. Preoperative glycosylated hemoglobin: a risk factor for patients undergoing coronary artery bypass. *Ann Thorac Surg.* 2017;104(2):606-612.
7. WhangW, Bigger JT Jr; The CABG Patch Trial Investigators and Coordinators. Diabetes and outcomes of coronary artery bypass graft surgery in patients with severe left ventricular dysfunction: results from the CABG Patch Trial database. *J Am Coll Cardiol.* 2000;36(4):1166-1172.
8. Wong J, Zoungas S,Wright C, Teede H. Evidence-based guidelines for perioperative management of diabetes in cardiac and vascular surgery.*World J Surg.* 2010;34(3):500-513.
9. Halkos ME, Puskas JD, Lattouf OM, et al. Elevated preoperative hemoglobin A1c level is predictive of adverse events after coronary artery bypass surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2008;136 (3):631-640.
10. 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(2):477-484.
11. Engelman DT, Adams DH, Byrne JG, et al. Impact of body mass index and albumin on morbidity and mortality after cardiac surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1999;118(5):866-873.
12. Kudsk KA, Tolley EA, DeWitt RC, et al. Preoperative albumin and surgical site identify surgical risk for major postoperative complications. *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* 2003;27(1):1-9.
13. Lee EH, KimWJ, Kim JY, et al. Effect of exogenous albumin on the incidence of postoperative acute kidney injury in patients undergoing off-pump coronary artery bypass surgery with a preoperative albumin level of less than 4.0 g/dl. *Anesthesiology.* 2016;124(5):1001-1011.
14. Karas PL, Goh SL, Dhital K. Is low serum albumin associated with postoperative complications in patients undergoing cardiac surgery? *Interact Cardiovasc Thorac Surg.* 2015;21(6):777-786.
15. Waitzberg DL, Saito H, Plank LD, et al. Postsurgical infections are reduced with specialized nutrition support.*World J Surg.* 2006;30(8):1592- 1604.
16. Jie B, Jiang ZM, Nolan MT, Zhu SN, Yu K, Kondrup J. Impact of preoperative nutritional support on clinical outcome in abdominal surgical patients at nutritional risk. *Nutrition.* 2012;28(10): 1022-1027.
17. Lauck SB,Wood DA, Achtem L, et al. Risk stratification and clinical pathways to optimize length of stay after transcatheter aortic valve replacement. *Can J Cardiol.* 2014;30(12):1583-1587.

18. McClave SA, Kozar R, Martindale RG, et al. Summary points and consensus recommendations from the North American Surgical Nutrition Summit. *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* 2013;37(5) (suppl):99S-105S.
19. Yu PJ, Cassiere HA, Dellis SL, Manetta F, Kohn N, Hartman AR. Impact of preoperative prealbumin on outcomes after cardiac surgery. *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* 2015;39(7):870-874.
20. Stoppe C, Goetzenich A, Whitman G, et al. Role of nutrition support in adult cardiac surgery: a consensus statement from an international multidisciplinary expert group on nutrition in cardiac surgery. *Crit Care.* 2017;21(1):131.
21. Practice guidelines for preoperative fasting and the use of pharmacologic agents to reduce the risk of pulmonary aspiration: application to healthy patients undergoing elective procedures: an updated report by the American Society of Anesthesiologists Task Force on Preoperative Fasting and the Use of Pharmacologic Agents to Reduce the Risk of Pulmonary Aspiration. *Anesthesiology.* 2017;126(3):376-393.
22. Brady M, Kinn S, Ness V, O'Rourke K, Randhawa N, Stuart P. Preoperative fasting for preventing perioperative complications in children. *Cochrane Database Syst Rev.* 2009;(4): CD005285.
23. Brady M, Kinn S, Stuart P. Preoperative fasting for adults to prevent perioperative complications. *Cochrane Database Syst Rev.* 2003;(4):CD004423.
24. Ljungqvist O. Modulating postoperative insulin resistance by preoperative carbohydrate loading. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol.* 2009;23(4):401-409.
25. Järvelä K, Maaranen P, Sisto T. Pre-operative oral carbohydrate treatment before coronary artery bypass surgery. *Acta Anaesthesiol Scand.* 2008;52(6):793-797.
26. Breuer JP, von Dossow V, von Heymann C, et al. Preoperative oral carbohydrate administration to ASA III-IV patients undergoing elective cardiac surgery. *Anesth Analg.* 2006;103(5):1099-1108.
27. Hibbard JH, Greene J. What the evidence shows about patient activation: better health outcomes and care experiences; fewer data on costs. *Health Aff (Millwood).* 2013;32(2):207-214.
28. Oshima Lee E, Emanuel EJ. Shared decision making to improve care and reduce costs. *N Engl J Med.* 2013;368(1):6-8.
29. Cook DJ, Manning DM, Holland DE, et al. Patient engagement and reported outcomes in surgical recovery: effectiveness of an e-health platform. *J Am Coll Surg.* 2013;217(4):648-655.
30. Arthur HM, Daniels C, McKelvie R, Hirsh J, Rush B. Effect of a preoperative intervention on preoperative and postoperative outcomes in low-

risk patients awaiting elective coronary artery bypass graft surgery: a randomized, controlled trial. *Ann Intern Med.* 2000;133(4):253-262.

31. Sawatzky JA, Kehler DS, Ready AE, et al. Prehabilitation program for elective coronary artery bypass graft surgery patients: a pilot randomized controlled study. *Clin Rehabil.* 2014;28(7):648-657.

32. Stammers AN, Kehler DS, Afilalo J, et al. Protocol for the PREHAB study—Pre-operative Rehabilitation for Reduction of Hospitalization After Coronary Bypass and Valvular Surgery: a randomised controlled trial. *BMJ Open.* 2015;5(3): e007250.

33. Snowden CP, Prentis J, Jacques B, et al. Cardiorespiratory fitness predicts mortality and hospital length of stay after major elective surgery in older people. *Ann Surg.* 2013;257(6):999-1004.

34. Valkenet K, van de Port IG, Dronkers JJ, de VriesWR, Lindeman E, Backx FJ. The effects of preoperative exercise therapy on postoperative outcome: a systematic review. *Clin Rehabil.* 2011;25 (2):99-111.

35. Waite I, Deshpande R, Baghai M, Massey T, Wendler O, Greenwood S. Home-based preoperative rehabilitation (prehab) to improve physical function and reduce hospital length of stay for frail patients undergoing coronary artery bypass graft and valve surgery. *J Cardiothorac Surg.* 2017; 12(1):91.

36. Orange ST, Northgraves MJ, Marshall P, Madden LA, Vince RV. Exercise prehabilitation in elective intra-cavity surgery: A role within the ERAS pathway? a narrative review. *Int J Surg.* 2018;56: 328-333.

37. Barberan-Garcia A, Ubré M, Roca J, et al. Personalised prehabilitation in high-risk patients undergoing elective major abdominal surgery: a randomized blinded controlled trial. *Ann Surg.* 2018;267(1):50-56.

38. Li C, Carli F, Lee L, et al. Impact of a trimodal prehabilitation program on functional recovery after colorectal cancer surgery: a pilot study. *Surg Endosc.* 2013;27(4):1072-1082.

39. Gillis C, Li C, Lee L, et al. Prehabilitation versus rehabilitation: a randomized control trial in patients undergoing colorectal resection for cancer. *Anesthesiology.* 2014;121(5):937-947.

40. Reid MC, Fiellin DA, O'Connor PG. Hazardous and harmful alcohol consumption in primary care. *Arch Intern Med.* 1999;159(15):1681-1689.

41. Gaskill CE, Kling CE, Varghese TK Jr, et al. Financial benefit of a smoking cessation program prior to elective colorectal surgery. *J Surg Res.* 2017; 215:183-189.

42. Levett DZ, Edwards M, GrocottM, Mythen M. Preparing the patient for surgery to improve outcomes. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol.* 2016; 30(2):145-157.

43. Tønnesen H, Nielsen PR, Lauritzen JB, Møller AM. Smoking and alcohol intervention before surgery: evidence for best practice. *Br J Anaesth.* 2009;102(3):297-306.
44. Sørensen LT. Wound healing and infection in surgery: the pathophysiological impact of smoking, smoking cessation, and nicotine replacement therapy: a systematic review. *Ann Surg.* 2012;255 (6):1069-1079.
45. Wong J, Lam DP, Abrishami A, Chan MT, Chung F. Short-term preoperative smoking cessation and postoperative complications: a systematic review and meta-analysis. *Can J Anaesth.* 2012;59(3):268-279.
46. Oppedal K, Møller AM, Pedersen B, Tønnesen H. Preoperative alcohol cessation prior to elective surgery. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012;(7):CD008343.
47. Lavallée JF, Gray TA, Dumville J, Russell W, Cullum N. The effects of care bundles on patient outcomes: a systematic review and meta-analysis. *Implement Sci.* 2017;12(1):142.
48. Mutters NT, De Angelis G, Restuccia G, et al. Use of evidence-based recommendations in an antibiotic care bundle for the intensive care unit. *Int J Antimicrob Agents.* 2018;51(1):65-70.
49. Paling FP, Olsen K, Ohneberg K, et al. Risk prediction for *Staphylococcus aureus* surgical site infection following cardiothoracic surgery: a secondary analysis of the V710-P003 trial. *PLoS One.* 2018;13(3):e0193445.
50. Cimochoowski GE, Harostock MD, Brown R, Bernardi M, Alonzo N, Coyle K. Intranasal mupirocin reduces sternal wound infection after open heart surgery in diabetics and nondiabetics. *Ann Thorac Surg.* 2001;71(5):1572-1578.
51. Engelman R, Shahian D, Shemin R, et al; Workforce on Evidence-Based Medicine, Society of Thoracic Surgeons. The Society of Thoracic Surgeons practice guideline series: antibiotic prophylaxis in cardiac surgery, part II: antibiotic choice. *Ann Thorac Surg.* 2007;83(4):1569-1576.
52. Ban KA, Minei JP, Laronga C, et al. American College of Surgeons and Surgical Infection Society: surgical site infection guidelines, 2016 update. *J Am Coll Surg.* 2017;224(1):59-74.
53. Keenan JE, Speicher PJ, Thacker JK, Walter M, Kuchibhatla M, Mantyh CR. The preventive surgical site infection bundle in colorectal surgery: an effective approach to surgical site infection reduction and health care cost savings. *JAMA Surg.* 2014;149(10):1045-1052.
54. Grocott HP, Mackensen GB, Grigore AM, et al; Neurologic Outcome Research Group (NORG); Cardiothoracic Anesthesiology Research Endeavors (CARE) Investigators' of the Duke Heart Center. Postoperative

hyperthermia is associated with cognitive dysfunction after coronary artery bypass graft surgery. *Stroke*. 2002;33(2):537-541.

55. Groom RC, Rassias AJ, Cormack JE, et al; Northern New England Cardiovascular Disease Study Group. Highest core temperature during cardiopulmonary bypass and rate of mediastinitis. *Perfusion*. 2004;19(2):119-125.

56. Newland RF, Baker RA, Mazzone AL, Quinn SS, Chew DP; Perfusion Downunder Collaboration. Rewarming temperature during cardiopulmonary bypass and acute kidney injury: a multicenter analysis. *Ann Thorac Surg*. 2016;101(5):1655-1662.

57. Bar-Yosef S, Mathew JP, Newman MF, Landolfo KP, Grocott HP; Neurological Outcome Research Group; C A R E Investigators of the Duke Heart Center. Prevention of cerebral hyperthermia during cardiac surgery by limiting on-bypass rewarming in combination with post-bypass body surface warming: a feasibility study. *Anesth Analg*. 2004;99(3):641-646.

58. Allen KB, Thourani VH, Naka Y, et al. Randomized, multicenter trial comparing sternotomy closure with rigid plate fixation to wire cerclage. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2017;153(4): 888-896.e1.

59. Allen KB, Thourani VH, Naka Y, et al. Rigid plate fixation versus wire cerclage: patient-reported and economic outcomes from a randomized trial. *Ann Thorac Surg*. 2018;105(5):1344-1350.

60. Park JS, Kuo JH, Young JN, Wong MS. Rigid sternal fixation versus modified wire technique for poststernotomy closures: a retrospective cost analysis. *Ann Plast Surg*. 2017;78(5):537-542.

61. Nazerali RS, Hinchcliff K, Wong MS. Rigid fixation for the prevention and treatment of sternal complications. *Ann Plast Surg*. 2014;72(suppl 1): S27-S30.

62. Raman J, Lehmann S, Zehr K, et al. Sternal closure with rigid plate fixation versus wire closure: a randomized controlled multicenter trial. *Ann Thorac Surg*. 2012;94(6):1854-1861.

63. Christensen MC, Dziewior F, Kempel A, von Heymann C. Increased chest tube drainage is independently associated with adverse outcome after cardiac surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 2012;26(1):46-51.

64. Dyke C, Aronson S, Dietrich W, et al. Universal definition of perioperative bleeding in adult cardiac surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2014;147(5): 1458-1463.e1.

65. Ferraris VA, Brown JR, Despotis GJ, et al; Society of Thoracic Surgeons Blood Conservation Guideline Task Force; Society of Cardiovascular Anesthesiologists Special Task Force on Blood Transfusion; International Consortium for Evidence Based Perfusion. 2011 update to the Society of

Thoracic Surgeons and the Society of Cardiovascular Anesthesiologists blood conservation clinical practice guidelines. *Ann Thorac Surg.* 2011;91(3):944-982.

66. Pagano D, Milojevic M, Meesters MI, et al. 2017 EACTS/EACTA Guidelines on patient blood management for adult cardiac surgery. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2018;53(1):79-111.

67. Myles PS, Smith JA, Forbes A, et al; ATACAS Investigators of the ANZCA Clinical Trials Network. Tranexamic acid in patients undergoing coronary-artery surgery. *N Engl J Med.* 2017;376(2): 136-148.

68. Koster A, Faraoni D, Levy JH. Antifibrinolytic therapy for cardiac surgery: an update. *Anesthesiology.* 2015;123(1):214-221.

69. Levy JH, Koster A, Quinones QJ, Milling TJ, Key NS. Antifibrinolytic therapy and perioperative considerations. *Anesthesiology.* 2018;128(3):657-670.

70. Tengborn L, Blombäck M, Berntorp E. Tranexamic acid—an old drug still going strong and making a revival. *Thromb Res.* 2015;135(2):231-242.

71. van den Berghe G, Wouters P, Weekers F, et al. Intensive insulin therapy in critically ill patients. *N Engl J Med.* 2001;345(19):1359-1367.

72. Gianotti L, Biffi R, Sandini M, et al. Preoperative Oral Carbohydrate Load Versus Placebo in Major Elective Abdominal Surgery (PROCY): a randomized, placebo-controlled, multicenter, phase III trial. *Ann Surg.* 2018;267(4):623-630.

73. Williams JB, McConnell G, Allender JE, et al. One-year results from the first US-based enhanced recovery after cardiac surgery (ERAS cardiac) program. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2018;pii: S0022-5223(18)33225-2.

74. Lazar HL, Chipkin SR, Fitzgerald CA, Bao Y, Cabral H, Apstein CS. Tight glycemic control in diabetic coronary artery bypass graft patients improves perioperative outcomes and decreases recurrent ischemic events. *Circulation.* 2004;109 (12):1497-1502.

75. Furnary AP, Wu Y. Eliminating the diabetic disadvantage: the Portland Diabetic Project. *Semin Thorac Cardiovasc Surg.* 2006;18(4):302-308.

76. Chaney MA, Nikolov MP, Blakeman BP, Bakhos M. Attempting to maintain normoglycemia during cardiopulmonary bypass with insulin may initiate postoperative hypoglycemia. *Anesth Analg.* 1999;89(5):1091-1095.

77. Gandhi GY, Nuttall GA, Abel MD, et al. Intensive intraoperative insulin therapy versus conventional glucose management during cardiac surgery: a randomized trial. *Ann Intern Med.* 2007;146(4):233-243.

78. Wick EC, Grant MC, Wu CL. Postoperative multimodal analgesia pain management with nonopioid analgesics and techniques: a review. *JAMA Surg.* 2017;152(7):691-697.
79. Qazi SM, Sindby EJ, Nørgaard MA. Ibuprofen—a safe analgesic during cardiac surgery recovery? a randomized controlled trial. *J Cardiovasc Thorac Res.* 2015;7(4):141-148.
80. Nussmeier NA, Whelton AA, Brown MT, et al. Complications of the COX-2 inhibitors parecoxib and valdecoxib after cardiac surgery. *N Engl J Med.* 2005;352(11):1081-1091.
81. Apfel CC, Turan A, Souza K, Pergolizzi J, Hornuss C. Intravenous acetaminophen reduces postoperative nausea and vomiting: a systematic review and meta-analysis. *Pain.* 2013;154(5):677-689.
82. But AK, Erdil F, Yucel A, Gedik E, Durmus M, Ersoy MO. The effects of single-dose tramadol on post-operative pain and morphine requirements after coronary artery bypass surgery. *Acta Anaesthesiol Scand.* 2007;51(5):601-606.
83. Borde DP, Futane SS, Asegaonkar B, et al. Effect of perioperative pregabalin on postoperative quality of recovery in patients undergoing off-pump coronary artery bypass grafting (OPCABG): a prospective, randomized, double-blind trial. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 2017;31(4):1241-1245.
84. Menda F, Köner O, Sayın M, Ergenoğlu M, Küçükaksu S, Aykaç B. Effects of single-dose gabapentin on postoperative pain and morphine consumption after cardiac surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 2010;24(5):808-813.
85. Khalil MA, Abdel Azeem MS. The impact of dexmedetomidine infusion in sparing morphine consumption in off-pump coronary artery bypass grafting. *Semin Cardiothorac Vasc Anesth.* 2013;17 (1):66-71.
86. Hudetz JA, Patterson KM, Iqbal Z, et al. Ketamine attenuates delirium after cardiac surgery with cardiopulmonary bypass. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 2009;23(5):651-657.
87. Faritous Z, Barzanji A, Azarfarin R, et al. Comparison of bispectral index monitoring with the critical-care pain observation tool in the pain assessment of intubated adult patients after cardiac surgery. *Anesth Pain Med.* 2016;6(4):e38334.
88. Rijkenberg S, Stilmaw, Bosman RJ, van der Meer NJ, van der Voort PHJ. Pain measurement in mechanically ventilated patients after cardiac surgery: comparison of the Behavioral Pain Scale (BPS) and the Critical-Care Pain Observation Tool (CPOT). *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 2017;31(4):1227-1234.

89. Arenson BG, MacDonald LA, Grocott HP, Hiebert BM, Arora RC. Effect of intensive care unit environment on in-hospital delirium after cardiac surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2013;146(1):172- 178.
90. Maldonado JR. Neuropathogenesis of delirium: review of current etiologic theories and common pathways. *Am J Geriatr Psychiatry.* 2013; 21(12):1190-1222.
91. Ely EW, Inouye SK, Bernard GR, et al. Delirium in mechanically ventilated patients: validity and reliability of the confusion assessment method for the intensive care unit (CAM-ICU). *JAMA.* 2001;286 (21):2703-2710.
92. Siddiqi N, Harrison JK, Clegg A, et al. Interventions for preventing delirium in hospitalised non-ICU patients. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016;3:CD005563.
93. van den Boogaard M, Slooter AJC, Brüggemann RJM, et al; REDUCE Study Investigators. Effect of haloperidol on survival among critically ill adults with a high risk of delirium: the REDUCE randomized clinical trial. *JAMA.* 2018; 319(7):680-690.
94. Sessler DI. Perioperative heat balance. *Anesthesiology.* 2000;92(2):578-596.
95. Karalapillai D, Story D, Hart GK, et al. Postoperative hypothermia and patient outcomes after major elective non-cardiac surgery. *Anaesthesia.* 2013;68(6):605-611.
96. Karimov JH, Gillinov AM, Schenck L, et al. Incidence of chest tube clogging after cardiac surgery: a single-center prospective observational study. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2013;44(6):1029- 1036.
97. Tauriainen TKE, Morosin MA, Airaksinen J, Biancari F. Outcome after procedures for retained blood syndrome in coronary surgery. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2017;51(6):1078-1085.
98. Day TG, Perring RR, Gofton K. Is manipulation of mediastinal chest drains useful or harmful after cardiac surgery? *Interact Cardiovasc Thorac Surg.* 2008;7(5):888-890.
99. Halm MA. To strip or not to strip? physiological effects of chest tube manipulation. *Am J Crit Care.* 2007;16(6):609-612.
100. Boyacıoğlu K, Kalender M, Özkaynak B, Mert B, Kayalar N, Erentuğ V. A new use of Fogarty catheter: chest tube clearance. *Heart Lung Circ.* 2014;23(10):e229-e230.
101. Grieshaber P, Heim N, Herzberg M, Niemann B, Roth P, Boening A. Active chest tube clearance after cardiac surgery is associated with reduced reexploration rates. *Ann Thorac Surg.* 2018;105(6): 1771-1777.

102. Sirch J, Ledwon M, Püski T, Boyle EM, Pfeiffer S, Fischlein T. Active clearance of chest drainage catheters reduces retained blood. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2016;151(3):832-838.e2.
103. Gercekoglu H, Aydin NB, Dagdeviren B, et al. Effect of timing of chest tube removal on development of pericardial effusion following cardiac surgery. *J Card Surg.* 2003;18(3):217-224.
104. Edelman JJ, Reddel CJ, Kritharides L, et al. Natural history of hypercoagulability in patients undergoing coronary revascularization and effect of preoperativemyocardial infarction. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2014;148(2):536-543.
105. Sachdeva A, Dalton M, Lees T. Graduated compression stockings for prevention of deep vein thrombosis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2018;11: CD001484.
106. Ho KM, Bham E, PaveyW. Incidence of venous thromboembolism and benefits and risks of thromboprophylaxis after cardiac surgery: a systematic review and meta-analysis. *J AmHeart Assoc.* 2015;4(10):e002652.
107. Ahmed AB, Koster A, Lance M, Faraoni D; ESA VTE Guidelines Task Force. European guidelines on perioperative venous thromboembolism prophylaxis: cardiovascular and thoracic surgery. *Eur J Anaesthesiol.* 2018;35(2):84-89.
108. Rajakaruna C, Rogers CA, Angelini GD, Ascione R. Risk factors for and economic implications of prolonged ventilation after cardiac surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2005;130(5):1270-1277.
109. Camp SL, Stamou SC, Stiegel RM, et al. Can timing of tracheal extubation predict improved outcomes after cardiac surgery? *HSR Proc Intensive Care Cardiovasc Anesth.* 2009;1(2):39-47.
110. Flynn BC, He J, RicheyM, Wirtz K, Daon E. Early extubation without increased adverse events in high-risk cardiac surgical patients. *Ann Thorac Surg.* 2019;107(2):453-459.
111. Meade MO, Guyatt G, Butler R, et al. Trials comparing early vs late extubation following cardiovascular surgery. *Chest.* 2001;120(6)(suppl): 445S-453S.
112. Xie X,Wan X, Ji X, et al. Reassessment of acute kidney injury after cardiac surgery: a retrospective study. *Intern Med.* 2017;56(3):275- 282.
113. Mayer T, Bolliger D, Scholz M, et al. Urine biomarkers of tubular renal cell damage for the prediction of acute kidney injury after cardiac surgery: a pilot study. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 2017;31(6):2072-2079.
114. Meersch M, Schmidt C, Hoffmeier A, et al. Prevention of cardiac surgery-associated AKI by implementing the KDIGO guidelines in high risk patients

identified by biomarkers: the PrevAKI randomized controlled trial. *Intensive Care Med.* 2017;43(11):1551-1561.

115. Göcze I, Jauch D, Götz M, et al. Biomarker-guided intervention to prevent acute kidney injury after major surgery: the prospective randomized BigpAK study. *Ann Surg.* 2018;267(6): 1013-1020.

116. Thomson R, Meeran H, Valencia O, Al-Subaie N. Goal-directed therapy after cardiac surgery and the incidence of acute kidney injury. *J Crit Care.* 2014;29(6):997-1000.

117. Osawa EA, Rhodes A, Landoni G, et al. Effect of perioperative goal-directed hemodynamic resuscitation therapy on outcomes following cardiac surgery: a randomized clinical trial and systematic review. *Crit Care Med.* 2016;44(4): 724-733.

118. Friedrich I, Simm A, Kotting J, Tholen F, Fischer B, Silber RE. Cardiac surgery in the elderly patient. *Dtsch Arztebl Int.* 2009;106:416–422.

119. Downs E, Lim S, Ragosta M, Yount K, Yarboro L, Ghanta R, Kern J, Kron I, Ailawadi G. The influence of a percutaneous mitral repair program on surgical mitral valve volume. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2015;150:1093–1097.

120. Mack MJ. Predicting risk in procedures for aortic stenosis: the next step forward. *Eur J Cardio Thorac Surg.* 2013;43:883–885.

121. Vallely MP, Wilson MK, Adams M, Ng MK. How to set up a successful TAVI program. *Ann Cardiothorac Surg.* 2012;1:185–189.

122. Dhurandhar V, Saxena A, Parikh R, Vallely MP, Wilson MK, Butcher JK, Black DA, Tran L, Reid CM, Bannon PG. Comparison of the safety and efficacy of on-pump (ONCAB) versus off-pump (OPCAB) coronary artery bypass graft surgery in the elderly: a review of the ANZSCTS database. *Heart Lung Circ.* 2015;24:1225–1232.

123. Zhao DF, Edelman JJ, Seco M, Bannon PG, Wilson MK, Byrom MJ, Thourani V, Lamy A, Taggart DP, Puskas JD, Vallely MP. Coronary artery bypass grafting with and without manipulation of the ascending aorta: a network meta-analysis. *J Am Coll Cardiol.* 2017;69:924–936.

124. Seco M, Martinez GJ, Edelman JJ, Ng HK, Vallely MP, Wilson MK, Ng MK. Combined total-arterial, off-pump coronary artery bypass grafting and transaortic transcatheter aortic valve implantation. *Int J Cardiol.* 2015;201:587–589.

125. Doenst T, Diab M, Sponholz C, Bauer M, Farber G. The opportunities and limitations of minimally invasive cardiac surgery. *Dtsch Arzteblatt Int.* 2017;114:777–784.

126. Zochios V, Klein AA, Gao F. Protective invasive ventilation in cardiac surgery: a systematic review with a focus on acute lung injury in adult cardiac surgical patients. *J Cardiothorac Vasc Anesth*.
127. Zhu F, Gomersall CD, Ng SK, Underwood MJ, Lee A. A randomized controlled trial of adaptive support ventilation mode to wean patients after fast-track cardiac valvular surgery. *Anesthesiology*. 2015;122:832–840.
128. Lannemyr L, Bragadottir G, Krumbholz V, Redfors B, Sellgren J, Ricksten SE. Effects of cardiopulmonary bypass on renal perfusion, filtration, and oxygenation in patients undergoing cardiac surgery. *Anesthesiology*. 2017;126:205–213.
129. Holm J, Hakanson E, Vanky F, Svedjeholm R. Mixed venous oxygen saturation predicts short- and long-term outcome after coronary artery bypass grafting surgery: a retrospective cohort analysis. *Br J Anaesth*. 2011;107:344–350.
130. Majure DT, Greco T, Greco M, Ponschab M, Biondi-Zoccai G, Zangrillo A, Landoni G. Meta-analysis of randomized trials of effect of milrinone on mortality in cardiac surgery: an update. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 2013;27:220–229.
131. Bignami E, Guarnieri M, Gemma M. Fluid management in cardiac surgery patients: pitfalls, challenges and solutions. *Minerva Anesthesiol*. 2017;83:638–651.
132. 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, Mission L. Contemporary management of cardiogenic shock: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2017;136:e232–e268.
133. Rihal CS, Naidu SS, Givertz MM, Szeto WY, Burke JA, Kapur NK, Kern M, Garratt KN, Goldstein JA, Dimas V, Tu T. 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 Intervencionista; Affirmation of Value by the Canadian Association of Interventional Cardiology- Association Canadienne de Cardiologie d'intervention. *J Am Coll Cardiol*. 2015;65:2140–2141.
134. Rosenzweig EB, Brodie D, Abrams DC, Agerstrand CL, Bacchetta M. Extracorporeal membrane oxygenation as a novel bridging strategy for acute right heart failure in group 1 pulmonary arterial hypertension (American Society for Artificial Internal Organs: 1992). *ASAIO J*. 2014;60:129–133.
135. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, Bueno H, Cleland JG, Coats AJ, Falk V, Gonzalez-Juanatey JR, Harjola VP, Jankowska EA, Jessup M, Linde

C, Nihoyannopoulos P, Parissis JT, Pieske B, Riley JP, Rosano GM, Ruilope LM, Ruschitzka F, Rutten FH, van der Meer P (2016) 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 J Heart Fail* 18:891–975.

136. Canty DJ, Heiberg J, Tan JA, Yang Y, Royse AG, Royse CF, Mobeirek A, Shaer FE, Albacker T, Nazer RI, Fouda M, Bakir BM, Alsaddique AA. Assessment of image quality of repeated limited transthoracic echocardiography after cardiac surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 2017;31:965–972.

137. Kumar A, Puri GD, Bahl A. Transesophageal echocardiography, 3-dimensional and speckle tracking together as sensitive markers for early outcome in patients with left ventricular dysfunction undergoing cardiac surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 2017;31:1695–1701.

138. Kato TS, Jiang J, Schulze PC, Jorde U, Uriel N, Kitada S, Takayama H, Naka Y, Mancini D, Gillam L, Homma S, Farr M. Serial echocardiography using tissue Doppler and speckle tracking imaging to monitor right ventricular failure before and after left ventricular assist device surgery. *JACC Heart Fail.* 2013;1:216–222.

139. Kinnunen EM, De Feo M, Reichart D, Tauriainen T, Gatti G, Onorati F, Maschietto L, Bancone C, Fiorentino F, Chocron S, Bounader K, Dalen M, Svenarud P, Faggian G, Franzese I, Santarpino G, Fischlein T, Maselli D, Dominici C, Nardella S, Gherli R, Musumeci F, Rubino AS, Mignosa C, Mariscalco G, Serraino FG, Santini F, Salsano A, Nicolini F, Gherli T, Zanobini M, Saccocci M, Ruggieri VG, Philippe Verhoye J, Perrotti A, Biancari F. Incidence and prognostic impact of bleeding and transfusion after coronary surgery in low-risk patients. *Transfusion.* 2017;57:178–186.

140. Thiele RH, Raphael J. A 2014 update on coagulation management for cardiopulmonary bypass. *Semin Cardiothorac Vasc Anesth.* 2014;18:177–189.

141. Fominskiy E, Nepomniashchikh VA, Lomivorotov VV, Monaco F, Vitiello C, Zangrillo A, Landoni G. Efficacy and safety of fibrinogen concentrate in surgical patients: a meta-analysis of randomized controlled trials. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 2016;30:1196–1204.

142. Myles PS, Smith JA, Forbes A, Silbert B, Jayarajah M, Painter T, Cooper DJ, Marasco S, McNeil J, Bussieres JS, Wallace S. Stopping vs. continuing aspirin before coronary artery surgery. *N Engl J Med.* 2016;374:728–737.

143. Mazzeffi MA, Lee K, Taylor B, Tanaka KA. Perioperative management and monitoring of antiplatelet agents: a focused review on aspirin and P2Y12 inhibitors. *Korean J Anesthesiol.* 2017;70:379–389.

144. Wang Y, Bellomo R. Cardiac surgery-associated acute kidney injury: risk factors, pathophysiology and treatment. *Nat Rev Nephrol.* 2017;13:697–711.
145. Gambardella I, Gaudino M, Ronco C, Lau C, Ivascu N, Girardi LN. Congestive kidney failure in cardiac surgery: the relationship between central venous pressure and acute kidney injury. *Interactive Cardiovasc Thorac Surg.* 2016;23:800–805.
146. Khwaja A. KDIGO clinical practice guidelines for acute kidney injury. *Nephron Clin Pract.* 2012;120:c179–c184.
147. Megens MR, Churilov L, Thijs V. New-onset atrial fibrillation after coronary artery bypass graft and long-term risk of stroke: a meta-analysis. *J Am Heart Assoc.* 2017;6.
148. Serraino GF, Murphy GJ. Effects of cerebral near-infrared spectroscopy on the outcome of patients undergoing cardiac surgery: a systematic review of randomised trials. *BMJ Open.* 2017;7:e016613.
149. Ono M, Brady K, Easley RB, Brown C, Kraut M, Gottesman RF, Hogue CW Jr. Duration and magnitude of blood pressure below cerebral autoregulation threshold during cardiopulmonary bypass is associated with major morbidity and operative mortality. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2014;147:483–489.
150. Liu X, Xie G, Zhang K, Song S, Song F, Jin Y, Fang X. Dexmedetomidine vs propofol sedation reduces delirium in patients after cardiac surgery: a meta-analysis with trial sequential analysis of randomized controlled trials. *J Crit Care.* 2017;38:190–196.

CAPÍTULO 12

AValiação DOS RISCOS CARDÍACOS EM PROCEDIMENTOS CIRÚRGICOS NÃO CARDÍACOS: ESTRATÉGIAS PARA A OBTENÇÃO DE RESULTADOS PERIOPERATÓRIOS

Arthur Felipe Giambona Rente;
Bernardo Santos Resende;
Flavio Araújo Motta;
Herbert Gonçalves Krettl;
Mirna Alves Feo da Silva;
Roberta Passaglia Bolina;
Sergio Antonio López;
Tatiana Gonçalves Trezena Christino;
Wilton Paulo Freitas de Carvalho Vieira.

RESUMO

A avaliação dos riscos cardíacos em procedimentos cirúrgicos não cardíacos é fundamental para garantir a segurança dos pacientes com condições cardiovasculares subjacentes. Este processo visa identificar indivíduos com maior probabilidade de complicações cardiovasculares perioperatórias e otimizar sua gestão pré-operatória. Os principais fatores de risco cardiovascular incluem idade avançada, história prévia de doença arterial coronariana, insuficiência cardíaca, diabetes mellitus, hipertensão arterial e doença renal crônica. A avaliação pré-operatória geralmente envolve uma história clínica detalhada, exame físico completo e testes diagnósticos específicos, como eletrocardiograma, ecocardiografia, teste de esforço e biomarcadores cardíacos. As estratificações de risco cardíaco são ferramentas comumente utilizadas para estimar o risco cardíaco perioperatório, classificando os pacientes em baixo, moderado ou alto risco com base em fatores clínicos. Os objetivos da avaliação de risco cardíaco são identificar pacientes com alto risco de eventos cardiovasculares perioperatórios, otimizar o manejo pré-operatório e melhorar os resultados perioperatórios por meio de estratégias de redução de riscos, como otimização da terapia medicamentosa, intervenções coronarianas percutâneas pré-operatórias ou adiamento de procedimentos de alto risco. Além disso, a colaboração multidisciplinar entre cirurgiões, anestesiólogos e cardiologistas é essencial para garantir uma avaliação abrangente e uma abordagem integrada no manejo perioperatório de pacientes com risco cardiovascular aumentado.

Palavras-chave: Complicações cardiovasculares. Procedimentos cirúrgicos. Riscos cirúrgicos. Estratificação de risco. Cuidados pré-operatórios.

1. INTRODUÇÃO

A mortalidade perioperatória em cirurgia não cardíaca é estimada entre 1e 5%, sendo quase um terço decorrente de complicações cardiovasculares. Essas complicações cardíacas ocorrem com mais frequência em pacientes com doenças cardiovasculares (DCV), como doença cardíaca isquêmica, disfunção ventricular esquerda, doença cardíaca valvular ou arritmias. A demografia dos pacientes submetidos à cirurgia mostra uma tendência ao aumento do número de idosos e comorbidades associadas. Além disso, a DCV é a comorbidade mais comum em pacientes idosos submetidos à cirurgia geral¹⁻⁴.

A morbidade e a mortalidade após cirurgia não cardíaca variam entre diferentes ambientes hospitalares e países, com possíveis fatores humanos e organizacionais relacionados e capazes de explicar essas discrepâncias⁵. Atualmente, existem diferenças significativas em relação ao uso de testes cardíacos pré-operatórios, associados a um contexto de orçamento médico restrito bastante comum^{6,7}. Por exemplo, existe uma discrepância médica significativa na prática diária referente à realização de consultas cardíacas pré-operatórias, de testes pré-operatórios, ao tipo de anestesia, aos métodos usados para o controle da dor pós-operatória, à monitorização hemodinâmica, e à contrarregulação simpatoadrenérgica⁸.

O uso de escores de risco na prática diária também é, muitas vezes, insuficiente ou mesmo ausente, assim como colaboração entre anesthesiologistas, cardiologistas, cirurgiões e intensivistas, o que, no entanto, é de extrema importância para reduzir a morbidade perioperatória em pacientes de alto risco. Nesse sentido, a tarefa do cardiologista, em conjunto com o anesthesiologista, é de extrema importância para avaliar com precisão os riscos em pacientes submetidos a cirurgias não cardíacas e evitar ou minimizar eventos cardiovasculares adversos³.

2. FISIOPATOLOGIA DE EVENTOS CARDÍACOS PERIOPERATÓRIOS

A medicina perioperatória é considerada um campo emergente, definida como uma abordagem multidisciplinar e integrada, desde o momento da decisão de realização de um processo cirúrgico até a recuperação total do paciente, que se concentra na otimização do bem-estar e redução da morbidade e mortalidade perioperatória⁹. O período perioperatório, por sua vez, consiste no intervalo pré-operatório hospitalar imediato, juntamente com o intraoperatório e o pós-operatório. Porém, em muitos estudos, o pós-operatório se refere até 30 dias após a ocorrência cirúrgica³.

O risco de complicações perioperatórias depende do estado geral do paciente, da presença de comorbidades e das características do procedimento cirúrgico – tipo, magnitude, urgência e duração. Geralmente, o risco operatório pode ser classificado como baixo, intermediário ou alto,

dependendo das características^{3,10}, conforme mostra a Tabela 1. Vários fatores interferem na ocorrência de complicações cardíacas durante ou após cirurgia não cardíaca, sendo divididos principalmente em fatores relacionados ao paciente – estado geral, capacidade funcional e comorbidades cardíacas – e fatores relacionados ao procedimento – tipo de cirurgia, pré-operatório, preparação operatória, entre outros¹¹.

Tabela 1. Riscos cardíacos (baixo, intermediário e alto) associados a diferentes tipos de cirurgias.

RISCO CARDÍACO BAIXO	RISCO CARDÍACO INTERMEDIÁRIO	RISCO CARDÍACO ALTO
Endoscopia	Cirurgia de cabeça e pescoço	Cirurgia de emergência em pacientes com mais de 75 anos de idade
Catarata	Cirurgia na próstata	Cirurgia de aneurisma na aorta
Cirurgia na mama	Cirurgia intratorácica	Cirurgia periférica
Pele e tecidos subcutâneos	Cirurgia intraperitoneal	Cirurgia de longa duração
	Cirurgia ortopédica	Cirurgia com mudanças significativas de fluidos
	Cirurgia na carótida	Cirurgia com perda significativa de sangue

Fonte: Kristensen et al⁵

A presença de história cardíaca prévia é um fator significativo de predisposição a eventos cardíacos perioperatórios. Hipertensão, insuficiência cardíaca, doença arterial coronariana, doença valvar cardíaca e arritmia cardíaca constituem as principais condições cardíacas que devem ser reconhecidas e tratadas no período perioperatório. Qualquer procedimento intervencionista pode provocar uma reação do organismo iniciada por dor, estresse psicológico e lesão tecidual. Além disso, o período perioperatório costuma exigir que o paciente permaneça acamado, principalmente após cirurgias de grande porte, podendo ocorrer dor excessiva e longa permanência hospitalar. Durante a cirurgia, também há uma mudança potencial na temperatura corporal, alterações de fluidos e perda de sangue³.

Todos esses fatores contribuem com o aumento do tônus do nervo simpático, elevando, com isso, a demanda miocárdica de oxigênio, juntamente com uma tendência ao aumento da trombogenicidade, o que predispõem a ocorrência de complicações gerais e cardiovasculares¹²⁻¹⁴. O tipo de cirurgia e a forma de anestesia utilizada – geral, locorregional e neuroaxial – são outros aspectos que afetam a morbidade perioperatória. Considera-se que técnicas anestésicas menos invasivas reduzem a morbidade e a mortalidade em pacientes de alto risco^{11,15}.

3. PONTUAÇÃO CLÍNICA DE RISCO CARDÍACO NA CIRURGIA NÃO CARDÍACA

O primeiro passo, mais simples e menos oneroso na estratificação de risco cardíaco pré-operatório, é a identificação de fatores clínicos de risco cardíaco. Nas últimas décadas, muita atenção tem sido dada à identificação de pacientes em risco por meio do uso de fatores clínicos de risco cardíaco simples. Essa pesquisa gerou vários índices de risco cardíaco para procedimentos cirúrgicos não cardíacos. Em 1977, por exemplo, Goldman et al¹⁶ desenvolveram o primeiro modelo de estratificação de risco cardíaco baseado em dados coletados prospectivamente. No estudo de 1.001 pacientes, 9 preditores independentes foram correlacionados com complicações cardíacas fatais e com risco de vida no pós-operatório:

1. Terceira bulha cardíaca pré-operatória ou distensão venosa jugular;
2. Infarto do miocárdio nos últimos 6 meses;
3. Mais de 5 contrações ventriculares prematuras por minuto documentadas a qualquer momento antes da operação;
4. Ritmo diferente do sinusal ou presença de contrações atriais prematuras no eletrocardiograma pré-operatório;
5. Idade superior a 70 anos;
6. Operação intraperitoneal, intratorácica ou aórtica;
7. Operação de emergência;
8. Estenose valvular aórtica importante; e
9. Má condição médica geral.

A incidência de eventos cardíacos adversos foi de 1% no grupo de menor risco (classe I) e aumentou para 7%, 14% e 78% nos pacientes das classes II, III e IV, respectivamente. Porém, somente 18 pacientes estavam no grupo de maior risco. O índice de Goldman tem valor preditivo negativo de 96,8%, sendo uma ferramenta importante para descartar doença arterial coronariana (DAC). Já o valor do índice para diagnóstico de pacientes com DAC foi menos ideal, ou seja, preditivo positivo de 21,6%.

Detsky et al¹⁷, em 1986, validaram e alteraram prospectivamente o índice de Goldman e apresentaram um normograma simples, introduzindo a probabilidade pré-teste de eventos cardíacos perioperatórios para estratificação de risco cardíaco. O índice de risco multifatorial modificado de Detsky tem sido usado desde então e é considerado um índice bom e prático. Em 1999, Lee et al¹⁸ revisaram o desempenho de vários índices de risco clínico em pacientes submetidos a cirurgia não cardíaca eletiva, descobrindo que o índice de risco de Goldman e o índice de risco cardíaco modificado de Detsky tiveram desempenho semelhante na previsão de complicações cardíacas maiores. Mas, quando o índice de risco Goldman foi revisto e validado, o valor preditivo do índice de risco melhorou substancialmente.

Na coorte de validação, a área ROC melhorou de 0,70 para o índice Goldman original para 0,81 para o Índice de Risco Cardíaco Revisado de Lee et al¹⁸. O Índice de Risco Cardíaco Revisado identificou 6 preditores de complicações cardíacas maiores – cirurgia de alto risco, doença cardíaca

isquêmica, insuficiência cardíaca congestiva, doença cerebrovascular, diabetes mellitus dependente de insulina e insuficiência renal – e com base na presença de 0, 1, 2, 3 ou mais desses preditores, a taxa de complicações cardíacas maiores foi estimada em 0,4%, 0,9%, 7% e 11%, respectivamente.

Com o tempo, o índice de Lee et al mostrou melhor valor prognóstico do que os índices de Goldman e Detsky, embora o número de variáveis de fatores de risco cardíaco nesse índice seja menor. Isso pode ser explicado pela melhoria dos cuidados perioperatórios no período entre o desenvolvimento dos índices anteriores. Atualmente, o índice de Lee et al é considerado o índice mais relevante para prever o risco cardíaco perioperatório em cirurgia não cardíaca. Porém, os pacientes estudados por Lee et al dificilmente podem ser considerados como uma população cirúrgica não cardíaca média. Pacientes torácicos, vasculares e ortopédicos estavam super-representados na população desse estudo¹⁶⁻¹⁸.

Há quase 20 anos, Boersma et al¹⁹ desenvolveram o Índice de Risco Erasmus, considerado um refinamento adicional do Índice de Risco Cardíaco Revisado. Esse índice foi baseado em um banco de dados administrativo de 108.593 pacientes submetidos a todos os tipos de cirurgia não cardíaca durante um período de 10 anos em um centro médico universitário na Holanda. Desses pacientes, 1.877 (1,7%) morreram no hospital, incluindo 543 mortes cardiovasculares. Aplicando o Índice de Risco Cardíaco Revisado nesta população, o odds ratio (OR) correspondente para pacientes sem fatores de risco, 1, 2 ou ≥ 3 foi 1, 2,0, 5,1 e 11,0 respectivamente, com uma estatística C para a predição de mortalidade cardiovascular de 0,63.

Os dados sugerem que o Índice de Risco Cardíaco Revisado de Lee et al¹⁸ é provavelmente subótimo para identificar pacientes com maior risco cardíaco, possivelmente por excluir operações de emergência e classificar o tipo de cirurgia – um dos principais determinantes de resultados cardiovasculares adversos – em 2 subtipos: alto risco, incluindo procedimentos vasculares intraperitoneais, intratorácicos e suprainguinais; e todos os procedimentos não laparoscópicos restantes, incluindo principalmente procedimentos ortopédicos, abdominais e outros procedimentos vasculares. No estudo de Boersma et al¹⁹, essa classificação é mais específica, de acordo com as diretrizes da American Heart Association/American College of Cardiology²⁰, resultando em uma discriminação de risco substancialmente melhor.

4. CONDIÇÕES CARDÍACAS

A avaliação pré-operatória cardíaca inclui uma análise da presença e gravidade de qualquer condição cardiovascular e/ou fatores de risco cardiovascular. Além disso, deve compreender a avaliação do estado geral do paciente, incluindo principalmente a capacidade funcional, a função respiratória, renal e endócrina, devido à interação dessas funções com o sistema cardiovascular. As principais condições cardíacas a serem

rastreadas e avaliadas consistem em hipertensão, insuficiência cardíaca, doença arterial coronariana, doença cardíaca valvular e arritmia cardíaca^{5,21}.

4.1 HIPERTENSÃO

A anestesia e a cirurgia não devem ser canceladas em caso de hipertensão pré-operatória não complicada. Porém, a cirurgia eletiva pode ser adiada em pacientes com hipertensão grave – correspondente a pressão arterial sistólica >180 mmHg ou pressão arterial diastólica >110 mmHg –, considerando-se que a hipertensão não controlada aumenta o risco de complicações perioperatórias²². Nesse contexto, o efeito do avental branco – capaz de produzir pseudo hipertensão – deve ser avaliado em pacientes com hipertensão não diagnosticada de início recente, sendo importante validar o diagnóstico de hipertensão por medidas repetitivas, com base em dispositivos automatizados, se necessário.

O controle pré-operatório da pressão arterial pode ser alcançado com qualquer terapia anti-hipertensiva, principalmente com o uso de betabloqueadores, devido ao seu comprovado benefício perioperatório²³. Todos anti-hipertensivos podem ser suspensos – se justificado – na manhã da cirurgia, exceto os betabloqueadores que demonstraram benefício clínico mais prolongado quando continuados na fase pós-cirúrgica. Importante mencionar que a dor pós-cirúrgica pode elevar uma pressão arterial relativamente estável e, nesse caso, o manejo deve considerar a sedação e os antálgicos, além da terapia anti-hipertensiva^{22,23}.

4.2 INSUFICIÊNCIA CARDÍACA

A prevalência de insuficiência cardíaca é maior com a idade avançada, idade em que a taxa de cirurgia cardíaca e não cardíaca é maior. Sua presença aumenta os riscos cardíacos perioperatórios, segundo escores de risco²⁴. Níveis elevados de BNP no período pré-operatório predispõem a maior morbidade e mortalidade cardíaca per e pós-operatória²⁵. Da mesma forma, uma fração de ejeção do ventrículo esquerdo $\leq 35\%$ e/ou a presença de disfunção diastólica com pressão de enchimento ventricular esquerda elevada são preditivos de resultados adversos na fase pós-operatória^{26,27}. O agravamento da insuficiência cardíaca no período perioperatório pode resultar de mudança de medicamentos, também de dor e estresse adrenérgico cirúrgico, levando à carga excessiva de trabalho em um miocárdio em falência²⁸.

É importante destacar que qualquer reposição de fluidos deve ser cuidadosamente administrada e adaptada à condição hemodinâmica para evitar sobrecarga de volume²⁹. Diante disso, um regime diurético flexível deve ser adotado no período perioperatório para evitar congestão ou depleção de volume em pacientes com insuficiência cardíaca. Procedimentos cirúrgicos de risco intermediário ou alto devem ser adiados – a menos que sejam urgentes – em pacientes com insuficiência cardíaca descompensada ou instável até melhor preparo e estabilização do quadro hemodinâmico³⁰.

4.3 DOENÇA ARTERIAL CORONARIANA

A doença arterial coronariana representa uma causa significativa de morbidade e mortalidade no período perioperatório. Botto et al³¹ relataram que a lesão miocárdica consecutiva à isquemia estava associada a mortalidade substancial pré e pós-operatória em adultos submetidos a cirurgia não cardíaca. A fisiopatologia da isquemia miocárdica perioperatória é complexa, incluindo estresse cirúrgico, dor, estado pró-trombótico e tônus hipersimpático, levando à incompatibilidade entre a oferta e a demanda de oxigênio do miocárdio³². A ocorrência de alguns eventos intraoperatórios – ou seja, transfusão de sangue, queda de mais de 20 mmHg na pressão arterial média por mais de 60 minutos consecutivos, taquicardia persistente na sala de recuperação (>30 bpm da linha de base por mais de 5 dias consecutivos min) – predispõe a complicações cardíacas, como a isquemia miocárdica³³.

A ocorrência de isquemia miocárdica pode ser assintomática no pós-operatório, pode se manifestar como angina ou ainda como complicações de isquemia/infarto e insuficiência cardíaca. A manifestação clínica de isquemia miocárdica como a angina é mínima, podendo ocorrer no peroperatório ou mesmo no pós-operatório quando o paciente ainda está sob efeito de sedação, ou com o uso de antálgicos como medicação pós-operatória regular. A dosagem de troponina até 3 dias após a cirurgia não cardíaca é de extrema importância para monitorar a ocorrência de isquemia miocárdica em pacientes de alto risco³¹.

A preparação adequada do paciente e a hidratação perioperatória personalizada são essenciais, principalmente, em pacientes com doença arterial coronária já conhecida. A gestão da medicação, com a introdução de agentes protetores (nitratos, beta-bloqueadores, entre outros) é feita caso a caso^{31,34}. Testes cardíacos pré-operatórios são recomendados apenas se for esperado que os resultados dos testes mudem o manejo perioperatório e podem consistir, além do ECG basal, em teste de estresse, eco de estresse ou mesmo angiografia coronária^{35,37}.

4.4 DOENÇA CARDÍACA VALVULAR

As doenças valvares aórticas e mitrais são as doenças valvares mais comuns, identificadas durante a avaliação perioperatória, sendo a doença cardíaca valvular significativa reconhecida como um fator de risco para aumento da morbidade em cirurgia não cardíaca³⁸. O ecocardiograma é indicado no pré-operatório em todos os pacientes com suspeita ou conhecimento de doença valvar cardíaca para avaliar seu tipo e gravidade³⁹. Ao avaliar a doença cardíaca valvular – seja ela relacionada com válvulas nativas ou protéticas – 3 considerações principais são essenciais neste contexto: tipo e gravidade da doença valvular, gestão de medicamentos (anticoagulação) e profilaxia de endocardite⁴⁰.

Entre todas as valvopatias, a estenose aórtica, especialmente grave, está associada ao maior risco operatório e pós-operatório, e o anestesiolegista deve proceder com considerações especiais a esse

respeito⁴¹. A profilaxia antibiótica adequada reduz o risco de endocardite infecciosa em pacientes com doença valvar nativa ou protética, e a anticoagulação também deve ser gerenciada no período perioperatório, especialmente em pacientes com prótese valvar mecânica. Em geral, a valvopatia e as comorbidades resultantes, como insuficiência cardíaca ou fibrilação atrial, aumentam significativamente o risco de eventos adversos perioperatórios. Consequentemente, avaliação, monitoramento e manejo perioperatórios apropriados são essenciais⁴².

4.4 ARRITMIA

Arritmias cardíacas são frequentemente identificadas durante o período perioperatório, enquanto Arritmias pré-operatórias estão associadas a maior prevalência de arritmias intra e pós-operatórias⁴³. A arritmia pode ocorrer mesmo na ausência de condição cardíaca, resultando do estado hiperadrenérgico, hipóxia, hipovolemia, distúrbio eletrolítico, acidose ou hipotermia encontrados durante o período perioperatório^{44,45}. A prevenção da arritmia no período perioperatório visa evitar ou reduzir a estimulação simpática excessiva consecutiva à dor ou ao estresse. Nesse sentido, a sedação adequada juntamente com o manejo medicamentoso é útil⁴⁶.

Alguns tipos de arritmias – como bloqueio de ramo esquerdo ou fibrilação atrial – representam um preditor independente de eventos adversos pós-operatórios. Nesse caso, testes cardíacos avançados devem ser considerados para avaliação, e o manejo de medicamentos é essencial para prevenção e manejo do risco disrítmico perioperatório^{47,48}. O monitoramento pós-operatório deve ser realizado em todos os pacientes com alto risco de arritmia ventricular maligna, como taquicardia ou fibrilação ventricular⁴⁹. Qualquer doença de condução cardíaca observada no pré-operatório pode progredir para um bloqueio de condução mais avançado durante o período intra ou pós-operatório e, nessas condições, o monitoramento rigoroso ou mesmo estimulação profilática pode ser necessária, dependendo do caso^{50,51}.

Pacientes com marcapasso ou cardiodesfibriladores implantáveis exigem atenção especial. Eles devem ter seus dispositivos verificados no pré-operatório e, às vezes, no peri e no pós-operatório. O cirurgião e o anestesista também devem ser informados sobre sua presença. É importante destacar que a cauterização elétrica geralmente é proibida nesse ambiente. Porém, seu uso é decidido de acordo com cada caso, após aprovação do eletrofisiologista⁵²⁻⁵³.

5. TESTES CARDIOVASCULARES PRÉ-OPERATÓRIOS

5.1 TESTE ELETROCARDIOGRÁFICO DE 12 DERIVAÇÕES

O teste eletrocardiográfico (ECG) pré-operatório de 12 derivações define o ritmo cardíaco, identifica doença cardiovascular clinicamente silenciosa, como infarto do miocárdio com onda Q prévio, e oferece uma linha de base para comparação pós-operatória. Depressões do segmento ST pré-

operatórias maiores que 0,5 mm estão associadas ao risco aumentado de morte pós-operatória ou infarto do miocárdio⁵⁴. O ECG, no entanto, tem poucos benefícios antes de cirurgias de baixo risco, como cirurgia de catarata e cirurgia estética ou plástica^{55,56}. O exame pré-operatório de 12 derivações também tem qualidade razoável para pacientes com histórico de DAC, arritmias, doença arterial periférica, doença cerebrovascular ou doença cardíaca estrutural programada para cirurgia de alto risco. O mesmo é válido antes de cirurgias de alto risco, como procedimentos abdominais ou torácicos, mesmo entre aqueles sem sintomas de doença cardiovascular³.

5.2 ECOCARDIOGRAFIA TRANSTORÁCICA

A ecocardiografia é uma modalidade de imagem não invasiva que avalia a função ventricular esquerda e a valvopatia. Em um estudo observacional de 570 pacientes submetidos a cirurgia não cardíaca, gradientes valvares aórticos elevados de 40 mm Hg ou mais, hipertrofia ventricular esquerda e qualquer disfunção sistólica do ventrículo esquerdo foram independentemente associados a eventos cardíacos, incluindo infarto do miocárdio, edema pulmonar, fibrilação ventricular ou parada cardíaca e bloqueio cardíaco completo em 44 de 570 pacientes⁵⁷.

Um ecocardiograma pré-operatório com qualquer grau de disfunção sistólica, hipertrofia ventricular esquerda moderada a grave, regurgitação mitral moderada a grave ou gradiente aórtico de 20 mm Hg ou mais foi 80% sensível para eventos cardíacos perioperatórios e teve um valor preditivo negativo de 97%. Um modelo de risco, incluindo parâmetros ecocardiográficos, por sua vez, foi mais associado a complicações perioperatórias do que o modelo incluindo apenas variáveis clínicas⁵⁷. Em outros estudos, a estenose aórtica foi associada ao aumento da morte perioperatória ou infarto do miocárdio⁵⁸.

A fração de ejeção do ventrículo esquerdo inferior a 30% foi relacionada a um maior risco de morte perioperatória, infarto do miocárdio e complicação da insuficiência cardíaca⁵⁹. Porém, em um estudo com 339 homens com suspeita de DAC, as medidas ecocardiográficas não contribuíram para os fatores clínicos associados ao risco perioperatório. É possível considerar a ecocardiografia pré-operatória em pacientes com doença valvar moderada ou grave (estenose ou regurgitação) sem ecocardiografia no último ano, ou naqueles que apresentam novos sinais ou sintomas clínicos de doença valvular grave, incluindo dispneia, angina, edema ou síncope recente³.

O tratamento da doença valvar grave deve ser considerado antes da cirurgia não cardíaca. Pacientes com cardiomiopatia hipertrófica estabelecida ou suspeita, em que a função ventricular hiperdinâmica pode levar ao movimento anterior sistólico da válvula mitral e obstrução da via de saída do ventrículo esquerdo, e pacientes de alto risco submetidos a transplante cardíaco de órgãos sólidos podem se beneficiar da avaliação ecocardiográfica pré-operatória⁶⁰⁻⁶².

5.3 AVALIAÇÃO DA CAPACIDADE FUNCIONAL E TESTE DE ESTRESSE PARA ISQUEMIA MIOCÁRDICA

A baixa capacidade funcional está associada ao aumento do risco de complicações perioperatórias. Pacientes incapazes de realizar cargas de trabalho de 4 METs (equivalentes metabólicos da tarefa) ou mais, como subir uma colina ou subir 2 ou mais lances de escada, têm um risco 2 vezes aumentado de complicações cardiovasculares perioperatórias em comparação com aqueles que são capazes de executar as mesmas tarefas⁶³. Entre 1.396 pacientes, o quantitativo Duke Activity Status Index – derivado de um questionário validado que avalia a capacidade funcional – foi independentemente associado a morte ou infarto do miocárdio em 28 pacientes (2%) dentro de 30 dias após a cirurgia para cada 3,5 pontos no índice; no entanto^{64,65}.

O teste de esforço com ECG de esforço avalia a capacidade funcional e identifica isquemia miocárdica induzida por estresse. O teste de estresse farmacológico é reservado para pacientes que não conseguem se exercitar⁶⁶. Em um estudo com 530 pacientes submetidos à ecocardiografia sob estresse com dobutamina antes de cirurgia não cardíaca, a isquemia com baixa carga de trabalho (<60% da frequência cardíaca máxima prevista) foi associada ao aumento das taxas de eventos, com um risco de 23% de morte ou infarto do miocárdio em pacientes com isquemia versus 5% sem isquemia⁶⁷.

Nenhum evento cardiovascular adverso maior (MACE) ocorreu em pacientes sem isquemia pré-operatória, enquanto 43% daqueles com isquemia em baixas cargas de trabalho tiveram MACE. Em um estudo separado com 429 participantes, a ecocardiografia sob estresse com dobutamina teve um valor preditivo negativo relevante (98%) para MACE perioperatório⁶⁸. O teste de estresse de rotina não é indicado para pacientes de baixo risco, que incluem aqueles com excelente capacidade funcional e com capacidade funcional moderada a boa. O teste de exercício cardiopulmonar, por sua vez, pode ser considerado para pacientes com capacidade funcional desconhecida, programados para procedimentos cirúrgicos de alto risco, mas não é recomendado pelas diretrizes europeias^{3,5}.

As diretrizes canadenses não recomendam o teste de esforço pré-operatório e o teste de exercício cardiopulmonar, devido a dados limitados que apoiam os testes⁶⁴. Entre os pacientes com baixa capacidade funcional (<4 METs) com maior risco de cirurgia não cardíaca, o teste ergométrico com imagens cardíacas ou teste de estresse farmacológico não invasivo – ecocardiografia sob estresse com dobutamina ou imagens de perfusão miocárdica sob estresse com vasodilatador – para avaliar isquemia miocárdica seria apenas considerado se os resultados alterassem o manejo médico perioperatório e as decisões relativas à revascularização coronariana^{3,67,68}. As diretrizes europeias, por sua vez, recomendam testes de estresse com exames de imagem antes de cirurgias de alto risco em pacientes com mais de 2 fatores de risco clínicos – utilizando o Revised

Cardiac Risk Index – e baixa capacidade funcional (<4METs) e tratamento de acordo com indicações clínicas independentes de cirurgia⁵.

5.4 ANGIOGRAFIA CORONÁRIA E REVASCULARIZAÇÃO

A angiografia coronária invasiva pré-operatória de rotina não é recomendada antes de cirurgia não cardíaca, pode ser considerada em pacientes com testes de estresse que indicam isquemia miocárdica, mas apenas se os resultados da angiografia afetarem os cuidados perioperatórios. O benefício da angiografia por tomografia computadorizada coronária (CCTA) não invasiva antes da cirurgia não cardíaca é incerto³. Em uma meta-análise de 11 estudos avaliando a realização do exame antes da cirurgia, a gravidade e extensão da DAC foram associadas a MACE perioperatório⁶⁹. A DAC diagnosticada por CCTA, no entanto, pode superestimar os riscos e atualmente não é recomendada por diretrizes de prática clínica para estratificação de risco antes da cirurgia não cardíaca. Apesar dos riscos estabelecidos de DAC, a revascularização coronária de rotina antes da cirurgia não melhora os resultados perioperatórios^{64,70}.

Dados do estudo Coronary Artery Revascularization Prophylaxis⁷¹ mostraram que na análise de 510 pacientes com DAC programados para cirurgia vascular – aleatoriamente designados para revascularização da artéria coronária antes da cirurgia ou para nenhuma revascularização coronária – infarto do miocárdio pós-operatório em 30 dias e mortalidade em longo prazo com seguimento médio de 2,7 anos não registraram diferenças entre os grupos de revascularização e sem revascularização. Pacientes com DAC de tronco principal esquerdo e fração de ejeção ventricular esquerda reduzida foram excluídos do estudo.

A partir desses dados, a revascularização coronária de rotina não é recomendada antes da cirurgia não cardíaca para reduzir MACE perioperatório³. Por outro lado, as diretrizes europeias sugerem que a revascularização coronária profilática pode ser considerada antes de cirurgia de alto risco, caso haja isquemia induzida por estresse substancial⁵. Embora a revascularização coronária pré-operatória possa ser realizada para uma indicação convincente, independentemente da cirurgia, como para aqueles com síndrome coronariana aguda, realizar a cirurgia dentro de 12 meses após a colocação do stent coronário está associada a riscos perioperatórios aumentados^{3,72}. Apesar das diretrizes, a angiografia coronária invasiva antes da cirurgia não cardíaca é comum e a revascularização pré-operatória é realizada em 24% desses casos⁷³.

5.5 MEDIÇÃO DE BIOMARCADORES

A medição pré-operatória de biomarcadores continua sendo uma área emergente de investigação para avaliação de risco perioperatório. Os níveis séricos de peptídeo natriurético tipo B (BNP) – um polipeptídeo liberado pelos cardiomiócitos em resposta ao estiramento atrial –, ou de pró-BNP N-terminal (NT-ProBNP) podem ser associados a risco cardiovascular

perioperatório. Com base em uma meta-análise de dados individuais de pacientes de 18 estudos observacionais prospectivos, níveis pré-operatórios de BNP superiores a 92 pg/mL ou níveis de NT-ProBNP superiores a 300 pg/mL foram associados a um risco aumentado de morte ou infarto do miocárdio em 30 dias. Os níveis pré-operatórios de peptídeos natriuréticos foram associados a melhor desempenho de um modelo de risco que incluía idade, Índice de Risco Cardíaco Revisado de 3 ou superior, cirurgia vascular e cirurgia de urgência para o resultado de risco cardiovascular perioperatório em 30 dias, com um índice líquido de reclassificação de 18%⁷⁴.

Em um estudo de coorte prospectivo de 10.402 pacientes submetidos a cirurgia não cardíaca, níveis pré-operatórios de BNP entre 100 e 200 pg/mL foram associados a uma taxa de mortalidade em 30 dias de 0,7%, em comparação com níveis de BNP inferiores a 100 pg/mL, que foram relacionados a uma taxa de mortalidade em 30 dias de 0,3%⁷⁵.

As diretrizes canadenses recomendam a medição dos níveis de NT-proBNP ou BNP antes da cirurgia não cardíaca em pacientes com doença cardiovascular, um Índice de Risco Cardíaco Revisado de 1 ou superior, ou para aqueles com 65 anos ou mais⁶⁴, enquanto as diretrizes da AHA/ACC não validam formalmente uma medição de BNP como parte da avaliação de risco pré-operatória, pois a medição baseada em biomarcadores estratégias de manejo perioperatório não foram testadas para reduzir o risco cardiovascular³.

O nível de troponina cardíaca, um marcador sensível de lesão miocárdica, deve ser medido no perioperatório quando sinais ou sintomas sugerem isquemia miocárdica ou infarto do miocárdio. A triagem de troponina cardíaca de rotina deve ser evitada em pacientes não selecionados sem sintomas de isquemia miocárdica. O valor da vigilância pós-operatória da troponina cardíaca em pacientes assintomáticos com risco de complicações isquêmicas é incerto, pois nenhum estudo avaliou os benefícios de uma estratégia de teste³.

Porém, as diretrizes canadenses recomendam a vigilância pós-operatória da troponina cardíaca em indivíduos de alto risco. Segundo os pesquisadores, a vigilância pós-operatória do nível de troponina cardíaca durante as primeiras 48 horas após cirurgia de alto risco é necessária para detectar lesão miocárdica silenciosa em pacientes com risco aumentado de eventos cardiovasculares com base em calculadoras de risco pré-operatório casos os resultados dos testes alterarem o manejo clínico, como, por exemplo, início ou intensificação de terapia antitrombótica ou com estatinas para a prevenção de eventos cardiovasculares⁶⁴.

6. TERAPIAS MÉDICAS PARA REDUZIR O RISCO CARDIOVASCULAR PERIOPERATÓRIO

6.1 BETABLOQUEADORES

O uso perioperatório de betabloqueadores oferece efeitos potencialmente benéficos no risco perioperatório, como redução do estresse da parede miocárdica, prolongamento do tempo de enchimento diastólico coronariano e redução da incompatibilidade entre oferta e demanda miocárdica de oxigênio. Apesar dos dados observacionais sugerirem uma associação do uso perioperatório de betabloqueadores com melhores resultados em pacientes de alto risco^{76,77}, os resultados de ensaios clínicos randomizados não apoiam sua prescrição perioperatória⁷⁸.

No estudo Perioperative Ischemic Evaluation⁷⁹, 8.351 pacientes foram randomizados para receber succinato de metoprolol de liberação prolongada (100 mg/d) ou placebo, começando dentro de 4 horas antes da cirurgia não cardíaca e continuando por 30 dias. Os participantes randomizados para receber metoprolol tiveram menos eventos cardiovasculares não fatais perioperatórios, incluindo infarto do miocárdio, parada cardíaca e morte cardiovascular), mas apresentaram aumento nas taxas de acidente vascular cerebral perioperatório e mortalidade por todas as causas. É possível que a maior duração da administração de betabloqueadores antes da cirurgia e doses mais baixas pode ser benéfico. Em uma análise observacional de 940 pacientes submetidos à cirurgia vascular, ocorreram menos eventos cardiovasculares, como infarto ou lesão do miocárdio, acidente vascular cerebral ou mortalidade, quando os betabloqueadores foram iniciados mais de uma semana antes da cirurgia em comparação com durações pré-operatórias mais curtas⁸⁰.

Os pacientes que já fazem uso de betabloqueadores devem continuar o tratamento durante o período perioperatório na ausência de bradicardia ou hipotensão. O início de betabloqueadores antes da cirurgia pode ser justificado em pacientes selecionados com DAC ou com múltiplos fatores de risco e em alta risco de infarto do miocárdio perioperatório³.

6.2 ASPIRINA

Riscos concorrentes de sangramento e trombose representam um desafio importante durante o período perioperatório. A aspirina, um inibidor irreversível da ciclooxigenase-1, reduz a agregação plaquetária e o risco trombótico ao diminuir a produção de tromboxano A2, com riscos aumentados de sangramento associados. O estudo Perioperative Ischemic Evaluation-2⁸¹ testou o uso de aspirina perioperatória de rotina versus placebo em 10.010 pacientes com risco de complicações cardiovasculares programados para cirurgia não cardíaca.

Os pacientes designados para aspirina pré-operatória não tiveram taxas significativamente mais baixas de morte ou infarto do miocárdio, mas a aspirina foi associada ao aumento das taxas de sangramento. Somente um

terço dos pacientes tinha doença vascular estabelecida e menos de 5% apresentavam uso prévio de stent coronário⁸¹. Com isso, o uso rotineiro de aspirina no período perioperatório antes de cirurgia não cardíaca não é recomendado, embora sua terapia possa ser apropriada para alguns pacientes, caso os riscos isquêmicos superarem os riscos de sangramento³.

6.3 TERAPIA HIPOLIPEMIANTE E ESTATINAS

Dados observacionais e pequenos ensaios randomizados sugerem que a terapia hipolipemiante pode estar associada a menor risco cardiovascular perioperatório. Em uma análise retrospectiva e pareada por propensão de 204.885 pacientes submetidos à cirurgia não cardíaca, a prescrição de medicamentos hipolipemiantes durante a internação cirúrgica foi associada a menor mortalidade hospitalar em comparação com pacientes que não foram submetidos ao tratamento⁸². O estudo Lowering the Risk of Operative Complications Using Atorvastatin Loading Dose⁸³ designou aleatoriamente 648 pacientes não usuário de estatina com doença cardiovascular ou múltiplos fatores de risco para altas doses de atorvastatina ou placebo dentro de 18 horas antes da cirurgia não cardíaca, e continuou o tratamento por 7 dias de pós-operatório. A atorvastatina não reduziu complicações cardiovasculares maiores. Os resultados das meta-análises de ensaios randomizados são inconsistentes^{84,85}.

Embora os estudos randomizados não apoiem a prescrição de estatinas antes da cirurgia, as diretrizes da AHA/ACC sugerem que o início pré-operatório da terapia com estatinas é razoável antes da cirurgia vascular, sendo, de acordo com os autores, a terapia com estatinas possivelmente benéfica e com poucos efeitos adversos em pacientes com indicação de terapia hipolipemiante, como aqueles com diabetes ou doença cardiovascular aterosclerótica que serão submetidos a cirurgia de alto risco³.

6.4 INIBIDORES DA ENZIMA CONVERSORA DE ANGIOTENSINA E BLOQUEADORES DOS RECEPTORES DA ANGIOTENSINA

A segurança da prescrição de inibidores da enzima conversora da angiotensina (IECA) ou bloqueadores dos receptores da angiotensina (BRA) no dia da cirurgia não é clara. Em uma análise agrupada de 3 pequenos ensaios randomizados incluindo 188 participantes, a continuação perioperatória de IECA ou BRA foi associada ao aumento das taxas de hipotensão intraoperatória^{86,88}. Em um grande estudo observacional de 4.802 indivíduos submetidos a cirurgia não cardíaca, a descontinuação perioperatória de IECA ou BRA antes da cirurgia foi associada a um menor risco de hipotensão perioperatória e com menor risco do desfecho composto de lesão miocárdica após cirurgia não cardíaca, acidente vascular cerebral e mortalidade em 30 dias⁸⁹.

As diretrizes canadenses recomendam a descontinuação de IECA ou BRA por 24 horas antes da cirurgia não cardíaca e a retomada da terapia medicamentosa no segundo dia pós-operatório, quando o paciente estiver

hemodinamicamente estável⁶⁴. Diretrizes europeias, por sua vez, consideram importante a descontinuação temporária de IECA ou BRA antes da cirurgia quando prescritos para hipertensão, mas orientam sua continuação em pacientes estáveis com insuficiência cardíaca e disfunção sistólica ventricular esquerda⁵. As diretrizes da AHA/ACC, por sua vez, consideram razoável continuar a terapia com IECA ou BRA, e que se esses agentes forem descontinuados, eles devem ser reiniciados o mais rápido possível após a cirurgia³.

6.5 ANTICOAGULAÇÃO

A anticoagulação oral é indicada para prevenção de acidente vascular cerebral em pacientes com fibrilação atrial com risco de eventos tromboembólicos e como tratamento no tromboembolismo venoso ou doença cardíaca valvular. Em pacientes com fibrilação atrial, a anticoagulação geralmente é interrompida 2 a 5 dias antes da cirurgia não cardíaca – com base na farmacocinética do anticoagulante – para reduzir o risco de sangramento perioperatório. Em um estudo com 1.884 pacientes com fibrilação atrial designados aleatoriamente para terapia de ponte perioperatória com heparina de baixo peso molecular – após descontinuação da varfarina 5 dias antes da cirurgia – ou placebo, a incidência de tromboembolismo arterial não foi diferente entre os grupos (0,4% vs. 0,3% no grupo placebo), mas a anticoagulação ponte foi associada a mais sangramento perioperatório⁹⁰.

Em um estudo com 3.640 pacientes com fibrilação atrial em uso de anticoagulante oral direto, interrompendo o uso do anticoagulante oral 1 a 2 dias antes de um procedimento com baixo risco de sangramento, como, por exemplo, cirurgias oftalmológicas ou procedimentos odontológicos, e 2 a 4 dias antes de um procedimento com alto risco de sangramento, incluindo cirurgias ortopédicas ou cirurgias vasculares, sem terapia de ponte perioperatória foi associado a baixas taxas de tromboembolismo arterial⁹¹.

Com base nos dados disponíveis, a interrupção perioperatória da terapia de anticoagulação oral em pacientes com fibrilação atrial parece segura e a ponte perioperatória para pacientes com fibrilação atrial não deve ser realizada rotineiramente. Por outro lado, pacientes com válvulas mitrais mecânicas e aqueles em risco de eventos trombóticos com válvulas aórticas mecânicas devem receber anticoagulação ponte com heparina antes da cirurgia não cardíaca^{90,91}.

7. CUIDADOS PÓS-OPERATÓRIOS

A vigilância no período pós-operatório é essencial, uma vez que tanto a instabilidade homeostática como a hemostática provocam o risco de infarto do miocárdio mais frequentemente dentro de uma janela de 72 horas após a cirurgia. Isso exige atenção aos detalhes relativos às prescrições, oxigênio suplementar, analgesia e profilaxia de trombose venosa profunda (TVP), assim como observações clínicas, pontuações de alerta precoce e revisão

dos resultados sanguíneos. Hipotensão, hipóxia e anemia não detectadas, por exemplo, podem facilmente causar o risco de um círculo viscoso de isquemia cardíaca e renal, com confusão concomitante e um resultado adverso previsível. Com o retorno à ingestão oral, os medicamentos regulares devem, sempre que possível, ser retomados⁹².

REFERÊNCIAS

1. Furuichi Y, Sakamoto A. Perioperative cardiovascular evaluation and management for noncardiac surgery. *Masui*. 2014;63(3):287-95.
2. Flood C, Fleisher LA. Preparation of the cardiac patient for noncardiac surgery. *Am Fam Physician*. 2007;75(5):656-65.
3. Fleisher LA, Fleischmann KE, Auerbach AD, et al; American College of Cardiology; American Heart Association. 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.
4. Rao JY, Yeriswamy MC, Santhosh MJ, Shetty GG, Varghese K, Patil CB, et al. A look into LEE's score: Peri-operative cardiovascular risk assessment in noncardiac surgeries-usefulness of revised cardiac risk index. *Indian Heart J*. 2012;64(2):134-8.
5. Kristensen SD, Knuuti J, Saraste A, Anker S, Bøtker HE, De Hert S, et al. 2014 ESC/ESA Guidelines on non-cardiac surgery: Cardiovascular assessment and management: The Joint Task Force on non-cardiac surgery: Cardiovascular assessment and management of the European society of cardiology (ESC) and the European society of anaesthesiology (ESA). *Eur J Anaesthesiol*. 2014;31(10):517-73.
6. Wijeyesundera DN, Austin PC, Beattie WS, Hux JE, Laupacis A. Outcomes and processes of care related to preoperative medical consultation. *Arch Intern Med*. 2010;170(15):1365-74.
7. Halm EA, Browner WS, Tubau JF, Tateo IM, Mangano DT. Echocardiography for assessing cardiac risk in patients having noncardiac surgery. Study of peri-operative Ischemia research group. *Ann Intern Med*. 1996;125(6):433-41.
8. Fischer MO, Le Manach Y. Perioperative medicine: From theoretical guidelines to clinical practice. *Anaesth Crit Care Pain Med*. 2016;35(4):241-2.
9. Grocott MP, Plumb JO, Edwards M, Fecher-Jones I, Levett DZ. Re-designing the pathway to surgery: Better care and added value. *Perioper Med (Lond)*. 2017;6:9.

10. Glance LG, Lustik SJ, Hannan EL, Osler TM, Mukamel DB, Qian F, et al. The surgical mortality probability model: Derivation and validation of a simple risk prediction rule for noncardiac surgery. *Ann Surg*. 2012;255(4):696-702.
11. Wirthlin DJ, Cambria RP. Surgery-specific considerations in the cardiac patient undergoing noncardiac surgery. *Prog Cardiovasc Dis*. 1998;40(5):453-68.
12. Ford MK, Beattie WS, Wijeyesundera DN. Systematic review: Prediction of perioperative cardiac complications and mortality by the revised cardiac risk index. *Ann Intern Med*. 2010;152(1):26-35.
13. Maisel AS, Bhalla V, Braunwald E. Cardiac biomarkers: A contemporary status report. *Nat Clin Pract Cardiovasc Med*. 2006;3(1):24-34.
14. Priebe HJ. Peri-operative myocardial infarction: Aetiology and prevention. *Br J Anaesth*. 2005;95(1):3-19.
15. Guay J, Choi P, Suresh S, Albert N, Kopp S, Pace NL. Neuraxial blockade for the prevention of post-operative mortality and major morbidity: An overview of Cochrane systematic reviews. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;1:CD010108.
16. Goldman L, Caldera DL, Nussbaum SR, Southwick FS, Krogstad D, Murray B, et al. Multifactorial index of cardiac risk in noncardiac surgical procedures. *N Engl J Med*. 1977;297:845-50.
17. Detsky AS, Abrams HB, McLaughlin JR, Drucker DJ, Sasson Z, Johnston N, et al. Predicting cardiac complications in patients undergoing non-cardiac surgery. *J Gen Intern Med*. 1986;1:211-9.
18. Lee TH, Marcantonio ER, Mangione CM, Thomas EJ, Polanczyk CA, Cook F, et al. Derivation and prospective validation of a simple index for prediction of cardiac risk of major noncardiac surgery. *Circulation*. 1999;100:1043-9.
19. Boersma E, Kertai MD, Schouten O, Bax JJ, Noordzij P, Steyerberg EW, et al. Perioperative cardiovascular mortality in noncardiac surgery: validation of the Lee cardiac risk index. *Am J Med*. 2005;118:1134-41.
20. Committee to Update the 1996 Guidelines on Perioperative Cardiovascular Evaluation for Noncardiac Surgery. ACC/AHA guideline update for perioperative cardiovascular evaluation for noncardiac surgery executive summary a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation*. 2002;105:1257-67.
21. Mori F, Zuppiroli A. Preoperative cardiovascular assessment in non-cardiac surgery: The role of non-invasive procedures. *Ital Heart J Suppl*. 2003;4(1):19-27.

22. Howell SJ, Sear JW, Foex P. Hypertension, hypertensive heart disease and peri-operative cardiac risk. *Br J Anaesth.* 2004;92(4):570-83.
23. Wallace AW, Au S, Cason BA. Association of the pattern of use of peri-operative beta-blockade and post-operative mortality. *Anesthesiology.* 2010;113(4):794-805.
24. Mosterd A, Hoes AW. Clinical epidemiology of heart failure. *Heart.* 2007;93(9):1137-46.
25. Healy KO, Waksmonski CA, Altman RK, Stetson PD, Reyentovich A, et al. Peri-operative 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(2):45-9.
26. Xu-Cai YO, Brotman DJ, Phillips CO, Michota FA, Tang WH, Whinney CM, et al. Outcomes of patients with stable heart failure undergoing elective noncardiac surgery. *Mayo Clin Proc.* 2008;83(3):280-8.
27. Meta-Analysis Global Group in Chronic Heart Failure. 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(14):1750-7.
28. Hammill BG, Curtis LH, Bennett-Guerrero E, O'Connor CM, Jollis JG, Schulman KA, et al. Impact of heart failure on patients undergoing major noncardiac surgery. *Anesthesiology.* 2008;108(4):559-67.
29. Navarro LH, Bloomstone JA, Auler JO Jr., Cannesson, M., Rocca GD, Gan TJ, et al. Perioperative fluid therapy: A statement from the international Fluid Optimization Group. *Perioper Med (Lond).* 2015;4:3.
30. McMurray JJ, Adamopoulos S, Anker SD, Auricchio A, Böhm M, Dickstein K, 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 J Heart Fail.* 2012;33(14):803-69.
31. Botto F, Alonso-Coello P, Chan MT, Villar JC, Xavier D, Srinathan S, 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(3):564-78.
32. Szczeklik W, Devereaux PJ. Troponin T level and mortality risk after noncardiac surgery: Practical implications of the VISION study. *Pol Arch Med Wewn.* 2012;122(10):499-503.
33. Biccard BM, Rodseth RN. What evidence is there for intraoperative predictors of perioperative cardiac outcomes? A systematic review. *Perioper Med (Lond).* 2013;2(1):14.

34. Rossini R, Musumeci G, Visconti LO, Bramucci E, Castiglioni B, De Servi S, et al. Perioperative management of antiplatelet therapy in patients with coronary stents undergoing cardiac and non-cardiac surgery: A consensus document from Italian cardiological, surgical and anaesthesiological societies. *EuroIntervention*. 2014;10(1):38-46.
35. Pannell LM, Reyes EM, Underwood SR. Cardiac risk assessment before non-cardiac surgery. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2013;14(4):316-22.
36. Older P. Anaerobic threshold, is it a magic number to determine fitness for surgery? *Perioper Med (Lond)*. 2013;2(1):2.
37. Wolk MJ, Bailey SR, Doherty JU, Douglas PS, Hendel RC, Kramer CM, et al. ACCF/AHA/ASE/ASNC/HFSA/HRS/SCAI/ SCCT/SCMR/STS 2013 multimodality appropriate use criteria for the detection and risk assessment of stable ischemic heart disease. *J Am Coll Cardiol*. 2014;63(4):380-406.
38. Bach DS, Eagle KA. Perioperative assessment and management of patients with valvular heart disease undergoing noncardiac surgery. *Minerva Cardioangiol*. 2004;52(4):255-61.
39. Vahanian A, Alfieri O, Andreotti F, Barón-Esquivias G, Baumgartner H, Borger MA, et al. Guidelines on the management of valvular heart disease (version 2012): The joint task force on the management of valvular heart disease of the European society of cardiology (ESC) and the European association for cardiothoracic surgery (EACTS). *Eur Heart J*. 2012;33(19):2451-96.
40. Markovi D, Janković R, Kovadević-Kostić N, Velinović M, Vranes M, Ivanović B, et al. The preoperative assessment of patients with valvular heart disease as a comorbidity. *Acta Chir Iugosl*. 2011;58(2):31-7.
41. Frogel J, Galusca D. Anesthetic considerations for patients with advanced valvular heart disease undergoing noncardiac surgery. *Anesthesiol Clin*. 2010;28(1):67-85.
42. Nishimura RA, Carabello BA, Faxon DP, Freed MD, Lytle BW, Patrick T, et al. ACC/AHA 2008 Guideline update on valvular heart disease: Focused update on infective endocarditis. *J Am Coll Cardiol*. 2008;52(8):676-85.
43. Brathwaite D, Weissman C. The new onset of atrial arrhythmias following major noncardiothoracic surgery is associated with increased mortality. *Chest*. 1998;114(2):462-8.
44. Sueda T. Non-cardiac surgery for patients with arrhythmia. *Nihon Geka Gakkai Zasshi*. 2005;106(5):349-51.
45. Walsh SR, Tang T, Wijewardena C, Yarham SI, Boyle JR, Gaunt ME. Postoperative arrhythmias in general surgical patients. *Ann R Coll Surg Engl*. 2007;89(2):91-5.

46. Kawano T, Oshita S. Preoperative evaluation and management of arrhythmia. *Masui*. 2010;59(7):854-7.
47. Amar D. Strategies for perioperative arrhythmias. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol*. 2004;18(4):565-77.
48. Dorman T, Breslow MJ, Pronovost PJ, Rock P, Rosenfeld BA. Bundle-branch block as a risk factor in noncardiac surgery. *Arch Intern Med*. 2000;160(8):1149-52.
49. Csontos C, Bogar L, Melczer L. Temporary pacemakers for noncardiac surgery. *Eur J Anaesthesiol*. 2003;20(7):581-2.
50. Boezaart AP, Clinton CW, Stanley A. Pre-operative prophylactic transvenous cardiac pacing for bifascicular heart block. *S Afr J Surg*. 1989;27(3):103-5.
51. Kawano T, Oshita S. Preoperative assessment of patient with implanted cardiac pacemakers and defibrillators. *Masui*. 2010;59(7):858-61.
52. Stone ME, Salter B, Fischer A. Perioperative management of patients with cardiac implantable electronic devices. *Br J Anaesth*. 2011;107(1):116-26.
53. American Society of Anesthesiologists. Practice advisory for the perioperative management of patients with cardiac implantable electronic devices: Pacemakers and implantable cardioverterdefibrillators: An updated report by the american society of anesthesiologists task force on perioperative management of patients with cardiac implantable electronic devices. *Anesthesiology*. 2011;114(2):247-61.
54. Jeger RV, Probst C, Arsenic R, et al. Long-term prognostic value of the preoperative 12-lead electrocardiogram before major noncardiac surgery in coronary artery disease. *Am Heart J*. 2006;151(2):508-513.
55. Noordzij PG, Boersma E, Bax JJ, et al. Prognostic value of routine preoperative electrocardiography in patients undergoing noncardiac surgery. *Am J Cardiol*. 2006;97(7):1103-1106.
56. van KleiWA, Bryson GL, Yang H, Kalkman CJ, Wells GA, BeattieWS. The value of routine preoperative electrocardiography in predicting myocardial infarction after noncardiac surgery. *Ann Surg*. 2007;246(2):165-170.
57. Rohde LE, Polanczyk CA, Goldman L, Cook EF, Lee RT, Lee TH. Usefulness of transthoracic echocardiography as a tool for risk stratification of patients undergoing major noncardiac surgery. *Am J Cardiol*. 2001;87(5):505-509.
58. Kertai MD, Bountiukos M, Boersma E, et al. Aortic stenosis: an underestimated risk factor for perioperative complications in patients undergoing noncardiac surgery. *Am J Med*. 2004;116(1):8-13.

59. Healy KO, Waksmonski CA, Altman RK, Stetson PD, Reventovich A, Maurer MS. 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(2):45-49.
60. Hreybe H, Zahid M, Sonel A, Good CB, Shaver J, Saba S. Noncardiac surgery and the risk of death and other cardiovascular events in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Clin Cardiol*. 2006; 29(2):65-68.
61. Thompson RC, Liberthson RR, Lowenstein E. Perioperative anesthetic risk of noncardiac surgery in hypertrophic obstructive cardiomyopathy. *JAMA*. 1985;254(17):2419-2421.
62. Lentine KL, Costa SP, Weir MR, et al; American Heart Association Council on the Kidney in Cardiovascular Disease and Council on Peripheral Vascular Disease; American Heart Association; American College of Cardiology Foundation. Cardiac disease evaluation and management among kidney and liver transplantation candidates: a scientific statement from the American Heart Association and the American College of Cardiology Foundation: endorsed by the American Society of Transplant Surgeons, American Society of Transplantation, and National Kidney Foundation. *Circulation*. 2012;126(5):617-663.
63. Reilly DF, McNeely MJ, Doerner D, et al. Self-reported exercise tolerance and the risk of serious perioperative complications. *Arch Intern Med*. 1999;159(18):2185-2192.
64. Duceppe E, Parlow J, MacDonald P, et al. Canadian Cardiovascular Society guidelines on perioperative cardiac risk assessment and management for patients who undergo noncardiac surgery. *Can J Cardiol*. 2017;33(1):17-32.
65. Hlatky MA, Boineau RE, Higginbotham MB, et al. A brief self-administered questionnaire to determine functional capacity (the Duke Activity Status Index). *Am J Cardiol*. 1989;64(10):651-654.
66. Wijeyesundera DN, Pearse RM, Shulman MA, et al; METS Study Investigators. Assessment of functional capacity before major non-cardiac surgery: an international, prospective cohort study. *Lancet*. 2018;391(10140):2631-2640.
67. Das MK, Pellikka PA, Mahoney DW, et al. Assessment of cardiac risk before nonvascular surgery: dobutamine stress echocardiography in 530 patients. *J Am Coll Cardiol*. 2000;35(6):1647- 1653.
68. Labib SB, Goldstein M, Kinnunen PM, Schick EC. Cardiac events in patients with negative maximal versus negative submaximal dobutamine echocardiograms undergoing noncardiac surgery: importance of resting wall motion abnormalities. *J Am Coll Cardiol*. 2004;44(1):82-87.

69. Koshy AN, Ha FJ, Gow PJ, et al. Computed tomographic coronary angiography in risk stratification prior to non-cardiac surgery: a systematic review and meta-analysis. *Heart*. 2019; 105(17):1335-1342.
70. Sheth T, Chan M, Butler C, et al; Coronary Computed Tomographic Angiography and Vascular Events in Noncardiac Surgery Patients Cohort Evaluation Study Investigators. Prognostic capabilities of coronary computed tomographic angiography before non-cardiac surgery: prospective cohort study. *BMJ*. 2015;350:h1907.
71. McFalls EO, Ward HB, Moritz TE, et al. Coronary-artery revascularization before elective major vascular surgery. *N Engl J Med*. 2004;351(27):2795-2804.
72. Hawn MT, Graham LA, Richman JS, Itani KM, Henderson WG, Maddox TM. Risk of major adverse cardiac events following noncardiac surgery in patients with coronary stents. *JAMA*. 2013;310(14):1462-1472.
73. Schulman-Marcus J, Feldman DN, Rao SV, et al. Characteristics of patients undergoing cardiac catheterization before noncardiac surgery: a report from the national cardiovascular data registry CathPCI Registry. *JAMA Intern Med*. 2016;176(5):611-618.
74. Rodseth RN, Biccard BM, Le Manach Y, et al. The prognostic value of pre-operative and post-operative B-type natriuretic peptides in patients undergoing noncardiac surgery: B-type natriuretic peptide and N-terminal fragment of pro-B-type natriuretic peptide: a systematic review and individual patient data meta-analysis. *J Am Coll Cardiol*. 2014;63(2):170-180.
75. Duceppe E, Patel A, Chan MTV, et al. Preoperative N-terminal pro-B-type natriuretic peptide and cardiovascular events after noncardiac surgery: a cohort study. *Ann Intern Med*. 2020;172 (2):96-104.
76. Lindenauer PK, Pekow P, Wang K, Mamidi DK, Gutierrez B, Benjamin EM. Perioperative beta-blocker therapy and mortality after major noncardiac surgery. *N Engl J Med*. 2005;353(4): 349-361. doi:10.1056/NEJMoa041895
77. London MJ, Hur K, Schwartz GG, Henderson WG. Association of perioperative β -blockade with mortality and cardiovascular morbidity following major noncardiac surgery. *JAMA*. 2013;309(16):1704-1713. doi:10.1001/jama.2013.4135
78. Wijeyesundera 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. *J Am Coll Cardiol*. 2014;64(22):2406-2425.
79. Devereaux PJ, Yang H, Yusuf S, et al; POISE Study Group. Effects of extended-release metoprolol succinate in patients undergoing non-cardiac

surgery (POISE trial): a randomised controlled trial. *Lancet*. 2008;371(9627):1839-1847.

80. FluWJ, van Kuijk JP, Chonchol M, et al. Timing of pre-operative beta-blocker treatment in vascular surgery patients: influence on post-operative outcome. *J Am Coll Cardiol*. 2010;56(23):1922-1929.

81. Devereaux PJ, Mrkobrada M, Sessler DI, et al; POISE-2 Investigators. Aspirin in patients undergoing noncardiac surgery. *N Engl J Med*. 2014; 370(16):1494-1503.

82. Lindenauer PK, Pekow P, Wang K, Gutierrez B, Benjamin EM. Lipid-lowering therapy and in-hospital mortality following major noncardiac surgery. *JAMA*. 2004;291(17):2092-2099.

83. Berwanger O, de Barros E Silva PG, Barbosa RR, et al; LOAD Investigators. Atorvastatin for high-risk statin-naïve patients undergoing noncardiac surgery: the Lowering the Risk of Operative Complications Using Atorvastatin Loading Dose (LOAD) randomized trial. *Am Heart J*. 2017;184:88-96.

84. Sanders RD, Nicholson A, Lewis SR, Smith AF, Alderson P. Perioperative statin therapy for improving outcomes during and after noncardiac vascular surgery. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;7(7):CD009971.

85. Putzu A, de Carvalho E Silva CMPD, de Almeida JP, et al. Perioperative statin therapy in cardiac and non-cardiac surgery: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Ann Intensive Care*. 2018;8(1):95.

86. Coriat P, Richer C, Douraki T, et al. Influence of chronic angiotensin-converting enzyme inhibition on anesthetic induction. *Anesthesiology*. 1994;81 (2):299-307.

87. Bertrand M, Godet G, Meersschaert K, Brun L, Salcedo E, Coriat P. Should the angiotensin II antagonists be discontinued before surgery? *Anesth Analg*. 2001;92(1):26-30.

88. Schirmer U, Schürmann W. Preoperative administration of angiotensin-converting enzyme inhibitors. Article in German. *Anaesthesist*. 2007;56 (6):557-561.

89. Roshanov PS, Rochweg B, Patel A, 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(1):16-27.

90. Douketis JD, Spyropoulos AC, Kaatz S, et al; BRIDGE Investigators. Perioperative bridging anticoagulation in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2015;373(9):823-833.

91. Douketis JD, Spyropoulos AC, Duncan J, et al. Perioperative management of patients with atrial fibrillation receiving a direct oral anticoagulant. *JAMA Intern Med.* 2019.
92. Lees H, Charlesworth M. Anaesthesia for patients with cardiac disease undergoing non-cardiac surgery, *Anaesthesia & Intensive Care Medicine.* 2021;22(5):297-300.

CAPÍTULO 13

TROMBOEMBOLISMO PULMONAR: DESAFIOS NO DIAGNÓSTICO, TRATAMENTO E PREVENÇÃO

Adriano Cavalcante Trindade;
Bertrand Barros do Monte;
Bruno Vieira de Andrade;
Elaine Cristina Gorobets Furquim;
Helio José de Campos Ferraz Filho;
Isabela Gonçalves Ribeiro;
Marília Guerra de Miranda;
Murilo de Albuquerque Lima;
Samira Uziel.

RESUMO

A embolia pulmonar é uma condição médica séria e potencialmente fatal, que ocorre quando um ou mais vasos sanguíneos nos pulmões são bloqueados por um coágulo sanguíneo. Geralmente, esses coágulos se originam nas veias das pernas, conhecidos como trombose venosa profunda (TVP), e viajam pela corrente sanguínea até os pulmões, onde podem causar danos significativos. Os sintomas da embolia pulmonar podem variar desde leves a graves e incluem falta de ar súbita, dor no peito, tosse com sangue, batimentos cardíacos acelerados, tonturas e desmaios. No entanto, em alguns casos, a embolia pulmonar pode se manifestar de forma assintomática, o que torna seu diagnóstico mais desafiador. O diagnóstico geralmente é feito com base nos sintomas do paciente, juntamente com exames como tomografia computadorizada (TC) do tórax, angiografia pulmonar ou ultrassonografia doppler das pernas para identificar a presença de coágulos. O tratamento da embolia pulmonar visa dissolver o coágulo existente, prevenir a formação de novos coágulos e aliviar os sintomas. Isso pode envolver o uso de medicamentos anticoagulantes, como a heparina e a varfarina, para prevenir a coagulação do sangue e dissolver os coágulos existentes. Em casos graves, pode ser necessária a administração de trombolíticos para dissolver rapidamente os coágulos. Além do tratamento medicamentoso, medidas preventivas, como a mobilização precoce após cirurgias, uso de meias de compressão e anticoagulantes profiláticos em pacientes de alto risco, são importantes para reduzir o risco de embolia pulmonar.

Palavras-chave: Embolia pulmonar. Trombose venosa. Tromboembolia. Anticoagulantes. Complicações respiratórias.

1. TROMBOEMBOLISMO VENOSO

O tromboembolismo venoso, que inclui a trombose venosa profunda (TVP) e a embolia pulmonar, é o terceiro distúrbio cardiovascular mais comum e afeta até 5% da população durante a vida¹. O aumento da sensibilidade dos métodos de imagem mais que dobrou as taxas de hospitalização por embolia pulmonar nos últimos 10 anos, embora a taxa de letalidade tenha permanecido estável ou diminuído²⁻⁴.

Considera-se que a embolização de uma TVP na extremidade inferior para as artérias pulmonares seja o mecanismo mais comum para embolia pulmonar. Estudos de registo revelaram que até 17% dos pacientes morrem no prazo de 3 meses após o diagnóstico de tromboembolismo venoso, embora muitas dessas mortes possam ser decorrentes de comorbidades associadas e não a causa direta⁵. Para os pacientes incluídos nos grandes ensaios randomizados controlados (ECR) mais recentes, a mortalidade em três meses por todas as causas foi de aproximadamente 2%⁶⁻⁹.

É necessária uma avaliação clínica cuidadosa para o diagnóstico de embolia pulmonar, pois a apresentação pode imitar outros sintomas comuns. Os escores de probabilidade clínica em combinação com o teste de dímero D melhoram o uso e a interpretação de imagens diagnósticas¹⁰. Avanços recentes importantes no diagnóstico de embolia pulmonar têm sido o uso de interpretação de dímero D ajustada à probabilidade clínica ou à idade¹¹⁻¹³. Somente uma pequena proporção de pacientes com embolia pulmonar aguda apresentará características de alto risco associadas à deterioração clínica em curto prazo, sendo a identificação desses pacientes e a consideração de terapias além da anticoagulação, como a trombólise, importantes¹⁴⁻¹⁶. Vários escores de predição de risco, biomarcadores séricos e anormalidades de imagem, como distensão ventricular direita, podem identificar pacientes com maior risco de mortalidade por todas as causas em curto prazo^{10,14,16}.

As intervenções que podem ser feitas para alterar esse prognóstico ainda não são claras. O maior avanço no manejo de pacientes com embolia pulmonar na última década foi a introdução de anticoagulantes orais diretos (DOACs). Esta classe de medicamentos inclui inibidores diretos de Xa (apixabana, edoxabana, rivaroxabana) e um inibidor direto da trombina (dabigatrana). Grandes ensaios clínicos randomizados demonstraram que essas terapias não são inferiores aos antagonistas da vitamina K (varfarina)^{6-8,17}.

As taxas de sangramento maior parecem ser semelhantes ou reduzidas em pacientes tratados com DOACs em comparação com a varfarina, mas se isso é um efeito de classe ou se existem diferenças entre os medicamentos ainda é incerto. A duração da anticoagulação deve ser determinada após pesar o risco de tromboembolismo venoso recorrente em relação ao risco de sangramento, juntamente com a morbimortalidade

associada a cada desfecho. Na era da terapia com DOAC, pesar o risco de tromboembolismo venoso recorrente versus o de sangramento continua a ser um desafio, pois faltam dados sobre o risco de sangramento e comparações diretas entre tipos e doses de DOACs⁶⁻⁸.

2. EPIDEMIOLOGIA DA EMBOLIA PULMONAR

A incidência anual de embolia pulmonar na população é de 1 por 1.000 pessoas, mas aumenta acentuadamente com a idade, de 1,4 por 1.000 pessoas entre 40 e 49 anos para 11,3 por 1.000 com 80 anos ou mais^{1,18,19}. O tromboembolismo venoso recorrente ocorre em 30% das pessoas, elevando a taxa de ataques – o que inclui tromboembolismo venoso incidente e recorrente –, estimada em até 30 por 1.000 pessoas-ano. A influência da raça na incidência venosa de tromboembolismo é incerta, mas a incidência pode ser maior em brancos e populações afro-americanas e menor em asiáticos e nativos americanos¹⁹.

Geralmente, a incidência de tromboembolismo venoso em homens é um pouco maior do que em mulheres, mas o equilíbrio muda de acordo com as categorias de idade¹⁹. Entre mulheres com menos de 45 anos ou mais de 80 anos, a incidência de tromboembolismo venoso é maior do que nos homens. Essa interação com idade e sexo provavelmente está relacionada ao estrogênio e aos fatores de risco relacionados à gravidez em idade jovem e à maior expectativa de vida das mulheres em idades avançadas. Os dados de registro vital indicam que as mulheres com idades entre os 15 e os 55 anos e com mais de 80 anos têm um excesso de mortalidade relacionada com embolia pulmonar em comparação com os homens²⁰.

Dados de estudos de registro sugeriram maior mortalidade intra-hospitalar e relacionada à embolia pulmonar em 30 dias em mulheres, enquanto outros estudos não observaram diferença^{21,22}. Análises de subgrupos de ECRs comparando varfarina e terapia com DOAC não sugeriram diferença. Quase 50% dos eventos de tromboembolismo venoso estão associados a um fator de risco transitório, como cirurgia recente ou internação hospitalar por doença médica, 20% estão associados ao câncer e o restante está relacionado a fatores de risco menores ou inexistentes e, portanto, são classificados como não provocados²³.

Apesar da literatura abrangente sobre a epidemiologia do tromboembolismo venoso e seus fatores de risco, a conscientização pública é fraca em comparação com outras condições de saúde com incidência comparável. Isso foi ilustrado em um inquérito internacional realizado a mais de 7000 pessoas em 9 países. Metade dos entrevistados não tinha conhecimento das condições e fatores de risco do tromboembolismo venoso, e menos de 30% conheciam os sinais e sintomas ocasionados por essa condição²⁵.

3. FATORES DE RISCO

Em meados do século XIX, Rudolph Virchow identificou a tríade de fatores de risco que contribuem para a trombose – estase do fluxo sanguíneo, dano endotelial vascular e hipercoagulabilidade. Divididos em fatores hereditários e adquiridos, conforme listados na Tabela 1, todos os fatores de risco de TEV refletem esses processos fisiopatológicos subjacentes e geralmente os pacientes com TEV apresentam pelo menos um deles²⁵.

Tabela 1. Fatores de risco para TEV

FATORES DE RISCO HEREDITÁRIOS
Fator V Leiden Mutações no gene da protrombina Deficiência de antitrombina Deficiência de proteína C Deficiência de proteína S
FATORES DE RISCO ADQUIRIDOS
Trauma Cirurgia Malignidade Estado periparto Terapia com estrogênio Envelhecimento Obesidade

Fonte: Anderson & Wheeler²⁵

3.1 FATORES DE RISCO HEREDITÁRIOS

Existem várias condições genéticas conhecidas por aumentar o risco de TEV, incluindo fator V Leiden, mutação do gene da protrombina, deficiência de antitrombina, deficiência de proteína C e deficiência de proteína S. As deficiências de proteína C, proteína S e antitrombina são relativamente raras, mas potentes, e podem conferir um aumento de 5 a 10 vezes na trombose venosa nas pessoas afetadas²⁶⁻²⁸. O Fator V Leiden é uma mutação mais comum, que leva à hipercoagulabilidade e está associada a um risco 5 vezes maior de TEV em heterozigotos e a um risco 10 vezes maior em homozigotos²⁹. A mutação do gene da protrombina, por sua vez, pode ser detectada em 7% dos pacientes com TEV e aumenta em três vezes o risco de trombose³⁰.

3.2 FATORES DE RISCO ADQUIRIDOS

Considera-se que cirurgia e trauma aumentam o risco de TEV. A cirurgia ortopédica, em particular, confere um risco maior, com metade dos pacientes submetidos a artroplastia eletiva de quadril ou joelho desenvolverem TEV sem profilaxia. Da mesma forma, pacientes com fraturas traumáticas de quadril apresentam maior risco de TEV tanto no pré-operatório

quanto no pós-operatório³¹. O risco aumentado é mediado pela imobilidade durante e após a cirurgia, assim como por lesão venosa direta e inflamação no processo cirúrgico. A trombopprofilaxia farmacológica é preferida à trombopprofilaxia mecânica e reduz a incidência de trombose venosa profunda (TVP) e embolia pulmonar no pós-operatório³². A malignidade ativa, associada à produção de substâncias pró-coagulantes, aumenta em sete vezes o risco de TEV³³.

Em um grande estudo populacional de malignidades sólidas e hematológicas, quase 2% dos pacientes foram diagnosticados com TEV 2 anos após o diagnóstico de câncer, com as taxas mais altas de TEV observadas com doença metastática e particularmente com câncer de pâncreas e cólon³⁴. Além disso, pacientes com tumores de alto grau correm maior risco em comparação com aqueles com tumores de baixo grau. O risco de TEV é mais elevado logo após o diagnóstico ou após o início do tratamento e o risco diminui quando o câncer está em remissão³⁵.

O risco aumentado de TEV mediado principalmente por estase foi documentado em pacientes com hospitalização, fixação articular e viagens prolongadas. A hospitalização recente é observada em mais da metade dos pacientes com TEV, com até dois terços dos TEV pós-hospitalização ocorrendo no primeiro mês após a internação e o restante durante os próximos 3 meses³⁶. A imobilidade articular, devido à lesão ortopédica na ausência de tratamento cirúrgico, também aumenta o risco de TEV em duas vezes em comparação aos controles durante um período de 72 horas³⁷. As viagens são um fator causal frequentemente citado para TEV, mas relativamente incomum, com uma incidência estimada de 4,8 casos de embolia pulmonar por milhão de viajantes que voam mais de 10.000 km. Existe uma relação direta entre a frequência de ocorrência, a distância e a duração percorrida³⁷.

Existe um estado natural de hipercoagulabilidade na gravidez para diminuir o risco de hemorragia durante o parto, mediado por um aumento nos fatores VII, VIII, X, fator de von Willebrand e fibrinogênio, juntamente com uma redução na proteína S com uma resistência adquirida à proteína C ativada. A taxa de TEV aumenta 4 a 5 vezes durante a gravidez, com um aumento de 20 vezes 3 meses após o parto. A TVP, por sua vez, é 4 vezes mais comum que a embolia pulmonar, que ocorre com mais frequência no pós-parto³⁸.

O risco de TEV durante o uso de contraceptivos orais contendo estrogênio aumenta de 3 a 4 vezes. O risco é maior no primeiro ano de uso – principalmente nos primeiros 3 meses –, mas não aumenta depois, sendo eliminado com a interrupção da terapia. Um aumento semelhante no risco ocorre com a terapia de reposição hormonal na pós-menopausa³⁹. Já as mudanças relacionadas à idade no equilíbrio entre anticoagulantes e pró-coagulantes medeiam um aumento da propensão para TEV com a idade. Há um aumento no TEV a partir dos 40 a 50 anos, com um aumento acentuado naqueles com mais de 60 anos. Isto é confundido pela diminuição da

mobilidade e taxas mais altas de malignidade, obesidade e outras comorbidades relacionadas ao aumento da idade⁴⁰.

Existe uma relação linear entre o índice de massa corporal (IMC) e TEV, e pacientes com obesidade grave apresentam risco seis vezes maior de TEV em comparação com aqueles com peso normal. Embora a incidência de embolia pulmonar seja maior em pacientes obesos, a mortalidade é paradoxalmente menor do que em pacientes não obesos. Ainda não está claro se isto se deve ao aumento da gordura corporal e da atividade do sistema endocanabinoide exercendo um efeito protetor ou se se deve a outro mecanismo⁴⁰.

A síndrome antifosfolípide é caracterizada por trombose venosa ou arterial recorrente, sendo TVP e embolia pulmonar a manifestação mais frequente, ocorrendo em um terço dos pacientes. O risco de TEV é 5 a 8% maior em pacientes portadores de anticoagulante lúpico ou anticorpos anti- β_2 -glicoprotina I⁴¹. A aterosclerose e a doença arterial, por sua vez, podem estar relacionadas ao risco elevado de TEV mediado pelo aumento da ativação plaquetária e da via de coagulação. Pacientes com aterosclerose apresentam um risco maior de TEV, mas essa relação é confundida por comorbidades comuns, como tabagismo, obesidade, diabetes, hiperlipidemia e hipertensão⁴². Além disso, um evento prévio de TEV aumenta o risco de um evento recorrente. As taxas de recorrência durante um período de 5 anos podem ser de 25% ou mais em pacientes com eventos não provocados ou idiopáticos⁴³.

4. MECANISMOS/FISIOPATOLOGIA DA EMBOLIA PULMONAR

4.1 ETIOLOGIA DA EMBOLIA PULMONAR

A embolia pulmonar é definida por um processo de deslocamento de trombos venosos de sua origem – geralmente das veias profundas das pernas, raramente das veias pélvicas, renais e dos membros superiores e muito raramente no átrio direito do coração –, viajando como êmbolos pela veia cava e do lado direito do coração até as artérias pulmonares. Após o transporte para as artérias pulmonares, os trombos podem se decompor e alojar nas artérias pulmonares periféricas ou, se forem muito grandes, permanecer na bifurcação da artéria pulmonar principal, o que dá origem a uma embolia em sela, capaz de causar compromisso hemodinâmico grave, colapso e dispneia grave. Se os trombos se dirigirem às artérias menores e artérias terminais, essas últimas podem causar infarto pulmonar, que causa dor intensa que normalmente aumenta durante a respiração⁴⁴.

4.2 FISIOPATOLOGIA DA INSUFICIÊNCIA DO VD

4.2.1 Relevância da falha do VD

A disfunção e falência do ventrículo direito (VD) é a principal causa de morte na embolia pulmonar^{44,45}. Em condições normais, o sistema vascular

pulmonar apresenta baixa resistência, o que explica as propriedades do ventrículo direito, que apresenta paredes finas e contratilidade diminuída em comparação ao ventrículo esquerdo. Além disso, a reserva de contratilidade do VD à sobrecarga de pressão ou volume é pequena, devido à baixa massa do VD, tornando-o vulnerável a um aumento súbito de sua pós-carga, como pode ocorrer na embolia pulmonar.

4.2.1 Mecanismos de falha do ventrículo direito

O aumento da pós-carga do VD na embolia pulmonar é decorrente à obstrução mecânica da vasculatura pulmonar por êmbolos e, em menor extensão, pela vasoconstrição associada à obstrução desencadeada por mediadores vasoativos liberados por células endoteliais e plaquetas, como tromboxano A₂ e serotonina⁴⁷. O aumento súbito resultante na pressão da artéria pulmonar dilata ainda mais o VD, com ambos contribuindo para um maior estiramento do miócito do VD e, conseqüentemente, resultando em níveis elevados de N-terminal do peptídeo natriurético tipo B (NT-ProBNP) e de troponina – que são biomarcadores de estiramento e dano miocárdico – na embolia pulmonar⁴⁸.

Para corresponder à pós-carga mais elevada, a contratilidade do VD deve ser maior. Isso ocorre por meio do aumento na ativação neurohumoral – atividade do sistema renina-angiotensina, sistema nervoso simpático, vasopressina e peptídeo natriurético atrial – e dilatação do VD (mecanismo de Frank-Starling). Se o aumento da contratilidade for incompatível, o volume sistólico pós-carga cairá, ocasionando uma redução sistêmica da pressão arterial e desencadeando, com isso, a produção de catecolaminas e o sistema neurohumoral⁴⁹. O mecanismo de dilatação do VD irá, de acordo com o mecanismo de Frank-Starling, maximizar a contratilidade, otimizando a relação comprimento-tensão das fibras musculares cardíacas apenas até um determinado limiar. Uma dilatação além deste ponto levará ao fracasso⁴⁶.

Como a massa do VD é baixa em indivíduos saudáveis, sua capacidade de adaptação é limitada. Após aumento da pós-carga, um VD previamente saudável e não hipertrofiado pode gerar de forma aguda uma pressão média da artéria pulmonar de até 40 mmHg – a pressão normal da artéria pulmonar em repouso é entre 8 e 15 mmHg. Com aumentos adicionais na pós-carga, a dilatação do VD torna-se desadaptativa, levando à falência do VD. Na EP aguda, o fornecimento de oxigênio ao ventrículo direito é limitado e leva a maiores prejuízos na contratilidade. Dois factores estão associados à redução do fornecimento de oxigênio: perfusão coronária prejudicada e hipoxemia⁵⁰⁻⁵².

Em condições saudáveis, o VD é perfundido durante a sístole e a diástole. Mas, em condições de pós-carga aumentada do VD, a perfusão coronariana sistólica é reduzida ou até mesmo ausente. Além disso, a embolia pulmonar grave é frequentemente acompanhada por uma queda na pressão arterial sistêmica, o que reduz ainda mais o suprimento sanguíneo miocárdico para ambos os ventrículos. O distúrbio primário das trocas

gasosas na embolia pulmonar é causado pelo aumento da ventilação do espaço morto no tecido pulmonar, e ocorre frequentemente hipoxemia (baixo teor de oxigênio no sangue)⁵⁰⁻⁵².

Como consequência do aumento da tensão da parede do VD, da redução do fornecimento de oxigênio ao miocárdio e do aumento da procura de oxigênio, ocorrerá uma maior ativação neuro-humoral nos níveis sistêmico e intracardíaco. A superestimulação neuro-humoral pode produzir uma resposta inflamatória – uma hipótese apoiada por estudos de tecidos de pacientes que morreram de embolia pulmonar e mostraram extenso influxo de células inflamatórias, principalmente células mononucleares e granulócitos neutrofílicos) no VD, mimetizando o quadro de miocardite induzida por catecolaminas⁵⁰⁻⁵².

Além disso, o aumento dos níveis de troponina na embolia pulmonar indica morte de cardiomiócitos. Durante tratamento de um modelo animal de sobrecarga aguda de pressão do VD com anticorpos bloqueadores para um quimioatraente de neutrófilos, o quimioatraente de neutrófilos induzido por citocina tipo-1 (CINC-1) levou à supressão do acúmulo de neutrófilos no VD e à redução da concentração plasmática de troponina I, destacando a importância potencial da inflamação na lesão do VD⁵³.

Outro mecanismo importante de insuficiência do VD é a interdependência ventricular – o conceito de que o tamanho, a forma e a complacência de um ventrículo afetam as propriedades do outro ventrículo por meio de interações mecânicas. Como consequência do aumento da tensão da parede do VD, seu tempo de contração aumentará e se manterá enquanto o VE já se encontra na sua fase diastólica inicial, levando a um desvio para a esquerda do septo interventricular – a parede que separa os ventrículos esquerdo e direito –, comprometendo assim o enchimento ventricular esquerdo, o débito cardíaco e a adição de ineficiência mecânica ao ventrículo direito⁵⁴.

A progressão da insuficiência do VD colocará o coração em ciclo de feedback fatal, no qual o aumento da procura de oxigênio e a redução do seu fornecimento geram instabilidade hemodinâmica e taquiarritmias responsáveis pela morte na embolia pulmonar. No caso de aumento gradual da pressão arterial pulmonar, como na hipertensão pulmonar tromboembólica crônica (HPTEC), o VD pode se adaptar. O primeiro passo nesse processo é a hipertrofia do VD, levando à redução da tensão da parede e a um aumento de até 5 vezes na sua contratilidade⁵⁵. Se o aumento da carga de pressão, no entanto, exceder a capacidade adaptativa do VD, ele entrará em um ciclo de feedback de falha caracterizado por dilatação progressiva do VD, redução do volume sistólico e aumento da frequência cardíaca⁴⁶. Em contraste à insuficiência do VD na sobrecarga pressórica aguda, o VD na sobrecarga pressórica crônica não apresenta sinais de inflamação⁵².

4.3 SÍNDROME PÓS-EMBOLIA PULMONAR

A síndrome pós-embolia pulmonar abrange às seguintes condições: doença vascular tromboembólica crônica (DVTC) e HPTEC. O mecanismo de comprometimento funcional na DVTC é heterogêneo e inclui espaço morto ventilatório pulmonar; disfunção do VD, como por exemplo, redução da reserva contrátil; hipertensão pulmonar induzida por exercício; e dinâmica anormal do fluxo pulmonar. Na HPTEC, correspondente à apresentação mais grave, o mecanismo fisiopatológico exato que impede a resolução completa de um trombo agudo não é claro, embora estado pró-inflamatório no contexto de doença autoimune ou câncer, variantes anormais de fibrinogênio, aberrações na angiogênese e ativação de células mesenquimais tenham sido relacionados à pior resolução do trombo pulmonar^{56,57}.

Além de coágulos sanguíneos crônicos, os pacientes com HPTEC geralmente apresentam microvasculopatia pulmonar generalizada, que se assemelha a outros subtipos de hipertensão arterial pulmonar e pode ser causada por alteração do fluxo sanguíneo gerada por múltiplas anastomoses entre a circulação sistêmica e pulmonar pelas artérias brônquicas hipertróficas. Esse fato é apoiado pela observação de que 19 a 63% dos pacientes com HPTEC confirmada não têm histórico de embolia pulmonar ou TVP sintomática. Como alguns pacientes com HPTEC não apresentam evidência de embolia pulmonar, outros mecanismos da doença podem estar envolvidos. É possível, nesse caso, considerar que esses pacientes sofreram um ou mais episódios de embolia pulmonar silenciosa ou apresentam um fenótipo pró-trombótico pronunciado de hipertensão pulmonar idiopática com extensa trombose in situ^{56,58}.

5. DIAGNÓSTICO DE EMBOLIA PULMONAR

O reconhecimento imediato de vários sinais e sintomas inespecíficos é necessário para o diagnóstico de embolia pulmonar. O início imediato da anticoagulação enquanto se aguarda a investigação é prudente, devido ao alto risco de mortalidade precoce com embolia pulmonar não tratada^{59,60}. Embora a abordagem para iniciar a anticoagulação em pacientes com suspeita de embolia pulmonar tenha demonstrado ser segura em ambiente ambulatorial, permanecem riscos de sangramento e uso excessivo de testes de diagnóstico. O prosseguimento inadequado de um caminho diagnóstico para embolia pulmonar também pode desviar a atenção médica na identificação das causas alternativas dos sintomas⁶¹.

5.1 ESCORES DE PROBABILIDADE CLÍNICA

Os escores de probabilidade clínica podem ser usados para atribuir uma probabilidade pré-teste de embolia pulmonar. A consideração da probabilidade de embolia pulmonar antes do teste – ou seja, a probabilidade pré-teste – evita testes desnecessários, sendo fundamental para a interpretação dos resultados. Isso foi ilustrado pela primeira vez no estudo Prospective Investigation of Pulmonary Embolism Diagnosis (PIOPED)⁶².

Nesse caso, foi verificado que uma varredura pulmonar planar de ventilação-perfusão de alta probabilidade tinha quase tanta probabilidade de dar um resultado falso positivo quanto um resultado verdadeiro positivo se a probabilidade pré-teste fosse baixa, com 44% não tendo evidência de embolia pulmonar na angiografia. Por outro lado, com uma cintilografia pulmonar de ventilação e perfusão de baixa probabilidade e uma alta probabilidade pré-teste, 60% tiveram embolia pulmonar por angiografia⁶².

As regras de Genebra e Wells estão entre os escores de probabilidade clínica mais comumente citados, sendo utilizadas em mais de 55 mil pacientes e demonstrando que são confiáveis, precisas e superiores a uma avaliação clínica gestaltica e não padronizada⁶⁰. Uma adaptação da regra de Wells, mantendo apenas três itens – sinais clínicos de TVP, hemoptise e se embolia pulmonar é o diagnóstico mais provável –, a regra YEARS foi avaliada em um estudo observacional de 3.465 pacientes com suspeita de embolia pulmonar⁶³. Nesse estudo, a embolia pulmonar era excluída caso os pacientes apresentassem ausência de todos os três critérios e um dímero D inferior a 1.000 ng/mL ou um ou mais critérios e um dímero D inferior a 500 ng/mL. Entre os pacientes com embolia pulmonar descartada no início do estudo, que permaneceram sem tratamento, 0,61% foram diagnosticados com tromboembolismo venoso durante o acompanhamento de 3 meses⁶³.

Apesar do uso rotineiro de escores de probabilidade clínica, apenas 8% dos pacientes investigados para embolia pulmonar dos Estados Unidos e 27% da Europa terão o diagnóstico confirmado⁶⁴. Por isso, foram estudados os critérios de exclusão de embolia pulmonar (regra PERC) em um estudo clínico controlado randomizado (RCT) cruzado de 1.916 pacientes que apresentavam uma probabilidade de embolia pulmonar inferior a 15%. A regra PERC consiste em 8 variáveis clínicas – hipóxia, inchaço unilateral nas pernas, hemoptise, tromboembolismo venoso prévio, cirurgia ou trauma recente, idade >50 anos, uso de hormônios, taquicardia – e exames adicionais (dímero D e/ou exames de imagem), que devem ser suspensos se 8 variáveis estivessem ausentes⁶⁵.

Os resultados do estudo mostraram que em pacientes considerados de risco muito baixo de embolia pulmonar, a regra PERC não foi inferior ao tratamento padrão para o desfecho primário de taxa de tromboembolismo venoso durante 3 meses de acompanhamento. A regra PERC, porém, não deve ser aplicada em pacientes com maior risco de embolia pulmonar, definido como probabilidade pré-teste superior a 15%⁶⁵.

5.2 TESTE DO DÍMERO D

Fisiologicamente, a ativação da coagulação e a geração de fibrina reticulada levam simultaneamente à ativação da fibrinólise. O dímero D é um produto de degradação da fibrinólise e está aumentado em pacientes com tromboembolismo venoso agudo, assim como em outros distúrbios não trombóticos⁶⁶. Trata-se, nesse caso, de uma ferramenta útil, sendo o valor

negativo em combinação com um baixo escore de probabilidade clínica útil para excluir o diagnóstico de tromboembolismo venoso. Porém, não deve ser utilizado como ferramenta de triagem em pacientes sem suspeita clínica de tromboembolismo venoso, o que exige avaliação prévia de probabilidade de embolia pulmonar, pois os resultados do dímero D podem influenciar a avaliação do escore de probabilidade clínica⁶⁷.

O dímero D é um teste diagnóstico sensível, mas não específico. Melhorias na especificidade podem ser feitas usando um valor de corte dicotomizado de acordo com a probabilidade pré-teste. Um estudo observacional, realizado com pacientes com suspeita de embolia pulmonar, mostrou que um ponto de corte de 1.000 ng/mL em pacientes com baixo escore de probabilidade clínica pré-teste (Wells tradicional) e 500 ng/mL em pacientes com escore de probabilidade clínica moderado poderia excluir com segurança a embolia pulmonar sem a necessidade de exames de diagnóstico por imagem adicionais. Os outros pacientes com alto índice de probabilidade clínica foram submetidos a diagnóstico por imagem. Nesse estudo, nenhum paciente com escore de probabilidade clínica baixo ou moderado apresentou evento de tromboembolismo venoso recorrente nos 3 meses de acompanhamento do estudo e a estratégia de corte dicotomizada do dímero D reduziu o uso de diagnóstico por imagem em 17,6% em comparação com a reanálise dos resultados com um único ponto de corte de 500 ng/mL⁶⁸.

Alternativamente, as concentrações de dímero D aumentam de acordo com a faixa etária e a especificidade pode ser melhorada com um valor de corte ajustado à idade. Um estudo observacional de 3.346 pacientes avaliou um dímero D ajustado à idade – ponto de corte de 500 µg/L para ≤50 ou idade vs. 10 µg/L para >50 anos –, em que pacientes com dímero D negativo e probabilidade clínica improvável ou não alta não foram submetidos a diagnóstico por imagem. A abordagem de dímero D ajustada à idade aumentou o número de pacientes em que a embolia pulmonar poderia ser excluída sem diagnóstico por imagem de 6% para 30%, sem resultados falsos negativos adicionais. A taxa de tromboembolismo venoso em 3 meses em pacientes com concentração de dímero D superior a 500 µg/L, mas abaixo do limite ajustado para idade, foi de 1 em 331 pacientes⁶⁹.

5.3 EXAMES DE IMAGEM

O teste diagnóstico padrão-ouro para embolia pulmonar tem sido historicamente a angiografia pulmonar intervencionista. Esse procedimento invasivo foi abandonado e os estudos de manejo diagnóstico utilizaram a medição de segurança clínica da frequência de eventos de tromboembolismo venoso nos 3 meses após a avaliação em pacientes em que a embolia pulmonar é descartada. A meta é corresponder ao que foi observado em pacientes semelhantes após uma angiografia pulmonar negativa – ou seja, 1,6% de taxa de tromboembolismo venoso no período de acompanhamento de três meses⁷⁰.

Exames pulmonares de ventilação-perfusão plana e tomografia computadorizada angiografia pulmonar (CTPA) são exames de imagem validados. Ambos devem ser usados em combinação com os escores de probabilidade e o teste de dímero D para interpretar com precisão os resultados, pois tanto resultados falsos negativos quanto falsos positivos podem ser observados quando os resultados dos testes são discordantes com os escores de probabilidade clínica⁷¹. Com base em uma meta-análise de estudos observacionais e randomizados, uma CTPA normal está associada a uma incidência combinada de tromboembolismo venoso em 3 meses de 1,2% e a um valor preditivo negativo de 98,8%⁷².

A cintilografia pulmonar de ventilação-perfusão em um algoritmo de diagnóstico validado tem um desempenho tão bom quanto a CTPA no diagnóstico de embolia pulmonar⁷³. Pacientes com embolia pulmonar excluídos por um algoritmo de diagnóstico que combina cintilografia pulmonar de ventilação-perfusão, dímero D, ultrassom de compressão, e o escore de probabilidade clínica teve uma incidência de tromboembolismo venoso em 3 meses de 0,1% com um valor preditivo negativo de 99,5%⁷⁴. Um estudo controlado randomizado (ECR) comparando a CTPA com a cintilografia pulmonar de ventilação-perfusão descobriram que a CTPA detectou 5% mais embolias pulmonares, mas os pacientes em que a embolia pulmonar foi excluída por um algoritmo de diagnóstico baseado na cintilografia pulmonar de ventilação-perfusão não tiveram uma incidência maior de tromboembolismo venoso em 3 meses durante o acompanhamento⁷³.

Isso questiona o significado clínico de embolias pulmonares não identificadas por exames de ventilação-perfusão pulmonar. Porém, a disponibilidade, o menor número de resultados não diagnósticos e a capacidade de fornecer diagnósticos alternativos tornaram a CTPA a modalidade diagnóstica mais comum. Limitações importantes à CTPA devem fazer com que os médicos reavaliem uma mudança na escolha dos testes, incluindo a exposição à radiação ionizante e o risco de malignidade secundária, toxicidade renal com doença renal pré-existente e risco de diagnóstico e tratamento de embolia pulmonar clinicamente insignificante⁷⁵.

A tomografia computadorizada por emissão de fóton único (SPECT) de ventilação-perfusão, por sua vez, é proposta como uma alternativa à varredura de ventilação-perfusão planar, pois pode reduzir a proporção de resultados não diagnósticos. A técnica e os critérios diagnósticos para relatar exames de ventilação-perfusão por SPECT são variáveis e não foram suficientemente validados⁷⁶.

6. MÉTODOS DE TRATAMENTO

6.1 ESTRATIFICAÇÃO DE RISCO

A estratificação de risco adequada de pacientes com embolia pulmonar confirmada é importante para adaptar o manejo inicial. As características da apresentação clínica, incluindo histórico do paciente e

doenças concomitantes, e a presença e gravidade da disfunção do VD representam os principais determinantes do prognóstico. De acordo com a European Society of Cardiology (ESC), pacientes com disfunção do VD que resulta em débito cardíaco reduzido, hipotensão arterial persistente e sinais de hipoperfusão de órgãos-alvo (instabilidade hemodinâmica) são classificados com alto risco de mortalidade – correspondente a <5% de todos os pacientes com embolia pulmonar. Espera-se que esse perfil de paciente seja o mais beneficiado com o tratamento de reperfusão imediata⁷⁶.

Pacientes sem instabilidade hemodinâmica devem ser estratificados com base em 2 ferramentas: critérios clínicos, como, por exemplo, o Índice de Gravidade da Embolia Pulmonar simplificado (sPESI) ou o critério HESTIA, e a detecção de disfunção do VD por imagem e/ou exames laboratoriais. O sPESI é usado, principalmente, para identificar pacientes com baixo risco de mortalidade em 30 dias, enquanto o HESTIA – que consiste em 11 critérios que facilitam a decisão de alta ou de tratamento hospitalar – foi validada como instrumento de triagem para tratamento domiciliar de embolia pulmonar. Se nenhum critério HESTIA for detectado, o paciente pode ser tratado com segurança fora do ambiente hospitalar⁷⁷. Para pacientes com risco intermédio é recomendável o tratamento hospitalar. Casos de disfunção do VD e biomarcadores elevados de lesão miocárdica podem ser classificados como alto risco intermediário e podem precisar de monitoramento hemodinâmico precoce e tratamento de reperfusão de resgate no caso de colapso hemodinâmico⁷⁶.

6.2 TERAPÊUTICA ANTICOAGULANTE

A terapêutica anticoagulante é essencial para prevenir complicações agudas e crônicas após embolia pulmonar, incluindo embolia pulmonar recorrente, com falência hemodinâmica resultante; TVP recorrente das pernas, frequentemente a origem da embolia pulmonar; e síndrome pós-EP. Nesse caso, o tratamento é dividido em 3 fases: fase aguda, que compreende os primeiros 5 a 10 dias após a apresentação da embolia pulmonar, fase intermediária entre 10 dias e 3 meses após a apresentação; e fase prolongada, com prazo além desse período⁷⁶.

6.3 TERAPIA CONVENCIONAL

Antes da introdução dos anticoagulantes orais diretos (DOAC), a terapia aguda para embolia pulmonar é iniciada com um anticoagulante parenteral, geralmente heparina de baixo peso molecular, como tratamento de ponte, juntamente com um antagonista da vitamina K (AVK), que só atinge plena atividade após 5 a 7 dias. Essa modalidade de tratamento de ponte é muito eficaz e segura em pacientes com embolia pulmonar e TVP, sendo a taxa de TEV recorrente em 3 meses durante o tratamento com AVK de 3,4% (até 20% em pessoas não tratadas) e a taxa de sangramento grave em 3 meses de 1,6%⁷⁸.

A gestão prática da terapia com AVK, no entanto, é problemática, uma vez que são necessários testes internacionais frequentes de proporção normalizada e múltiplos ajustes de dose para garantir que o medicamento permaneça dentro da faixa terapêutica segura. Também existem muitas interações entre AVKs e outros medicamentos, incluindo antibióticos e agentes antiepilépticos, assim como com certos alimentos, incluindo vegetais ricos em vitamina K, como, por exemplo, brócolis e couve-flor⁷⁸.

6.4 ANTICOAGULANTES ORAIS DIRETOS (DOAC)

A introdução dos DOAC, a partir de 2012, simplificou o tratamento anticoagulante do TEV. Eles podem ser administrados em doses fixas, sem a necessidade de monitoramento de rotina, e apresentam menos interações com outros medicamentos⁷⁹. Quatro DOAC estão disponíveis para tratamento da embolia pulmonar: dabigatrana, um inibidor específico da trombina, e três bloqueadores do fator Xa, apixabana, rivaroxabana e edoxabana⁷⁶. A betrixabana é outro inibidor do fator Xa com dependência muito baixa da depuração renal (7 a 14%), mas não foi testado na embolia pulmonar⁸⁰.

A aprovação dos DOAC para o tratamento da embolia pulmonar foi baseada em ensaios de fase III no tratamento agudo, assim como no tratamento prolongado, que demonstraram que esses medicamentos são tão eficazes como a terapia convencional, mas estão associados a menos hemorragias graves^{81,82}. Na primeira meta-análise, as incidências de TEV recorrente e morte relacionada ao longo de 6 meses foram de 2% em pacientes tratados com DOAC e de 2,2% em pacientes tratados com AVK. Sangramento grave ocorreu em 1,1% dos pacientes tratados com DOAC e em 1,7% dos pacientes tratados com AVK. Em comparação aos pacientes tratados com AVK, os pacientes tratados com DOAC registraram uma redução significativa de 62% no sangramento grave em local crítico, como cérebro ou pericárdio, de 61% no sangramento intracraniano e de 64% no sangramento fatal⁸¹. Com base nesses resultados e nos aspectos práticos dos DOAC (dosagem fixa, administração oral e sem necessidade de monitoramento), as diretrizes do American College of Chest Physicians (ACCP) sugerem o uso de DOAC em vez de AVK em pacientes com embolia pulmonar, mas sem câncer ativo⁸³.

A escolha de iniciar ou não DOAC em paciente com embolia pulmonar na fase aguda do tratamento é influenciada pela situação clínica e comorbidade. Um paciente de alto risco com instabilidade hemodinâmica, em que a terapia trombolítica é considerada, geralmente recebe heparina de baixo peso molecular ou heparina não fracionada. Os DOACs, nesse caso, podem ser iniciados após a estabilização hemodinâmica⁷⁶. Apenas pacientes com insuficiência renal grave –definida como depuração de creatinina <15 ml min⁻¹ para apixabana, rivaroxabana e edoxabana e <30 ml min⁻¹ para dabigatrana – ou insuficiência hepática grave devem ser excluídos do tratamento com DOAC⁸³.

Os DOAC são contraindicados para gestantes e lactantes, pois podem ultrapassar a placenta e compor o leite materno. Em pacientes com câncer, o tratamento da embolia pulmonar com DOAC em ensaios de fase III é favorável, mas poucos pacientes foram incluídos. Por isso, as diretrizes ainda defendem a heparina de baixo peso molecular como tratamento de primeira linha^{83,84}. Dados de um ensaio demonstraram a não inferioridade do edoxabano versus dalteparina no desfecho combinado de hemorragia e TEV recorrente em doentes com embolia pulmonar e/ou TVP e câncer ativo, sugerindo que os DOAC também podem ser usados nesses pacientes⁸⁵. Pacientes com síndrome antifosfolípide conhecida e trombose arterial, por sua vez, devem ser excluídos do tratamento com DOAC, pois não há dados suficientes sobre resultados clínicos disponíveis para seu uso. Pacientes com mais de 120 kg devem ser excluídos do tratamento com DOAC, pois não há dados suficientes sobre sua eficácia⁸⁶.

6.4.1 Duração do tratamento anticoagulante

Além do período inicial de tratamento de 3 meses com medicamentos anticoagulantes, deve ser avaliado o risco de TEV recorrente quando a terapêutica é interrompida versus o risco de hemorragia grave associado ao tratamento anticoagulante⁸³.

6.4.2 Risco de sangramento

Pacientes considerados de alto risco de sangramento grave associado à anticoagulação, como idosos ou indivíduos com histórico de sangramento importante, devem descontinuar a terapia anticoagulante após os primeiros 3 meses⁷⁶. Ainda não está claro como a avaliação do risco de sangramento deve ser realizada em cada paciente, considerando a falta de pontuações ou modelos de avaliação de risco suficientemente validados, assim como resultados de ensaios que utilizem modelos de avaliação de risco. No entanto, os estudos atuais visam resolver esta questão⁸⁷⁻⁸⁹. Pacientes com TEV e ausência de quaisquer fatores de risco conhecidos, que não apresentam alto risco de sangramento, devem continuar o tratamento anticoagulante, pois apresentam alto risco de TEV recorrente⁹⁰.

6.5 TERAPIA DE REPERFUSÃO

A terapia de reperfusão para embolia pulmonar envolve a indução de trombólise sistêmica pelo uso de agentes trombolíticos administrados por via intravenosa, como o ativador do plasminogênio tecidual, para restaurar o fluxo sanguíneo. Modalidades mecânicas e farmacomecânicas são uma opção para aqueles com embolia pulmonar de alto risco e hemodinamicamente instável, em que o risco de sangramento é considerado muito alto para terapia fibrinolítica sistêmica em dose completa⁸³.

6.6 TROMBÓLISE SISTÊMICA

Diretrizes recomendam terapia de reperfusão imediata em pacientes com embolia pulmonar de alto risco, desde que não estejam presentes contraindicações absolutas, como acidente vascular cerebral recente, sangramento importante ou cirurgia^{76,83,91}. Essas recomendações se baseiam, principalmente, em pequenos estudos que demonstraram uma melhoria rápida dos parâmetros hemodinâmicos substitutos, incluindo a relação entre a dimensão diastólica final do ventrículo direito e esquerdo após trombólise, apoiadas por dados epidemiológicos^{92,93}. Apesar da falta de estudos em larga escala, baseados em desfechos clínicos, a indicação de trombólise sistêmica na embolia pulmonar de alto risco é universalmente aceita, pois somente uma reversão rápida de uma sobrecarga pressórica aguda do VD pode prevenir a morte precoce nesses pacientes. O uso de trombólise sistêmica em pacientes com parada cardíaca súbita (ritmos não chocáveis) relacionada com embolia pulmonar – ocorrida durante internação hospitalar – também tem sido associado a uma melhor sobrevivência⁹⁴.

Pacientes de alto risco e instabilidade hemodinâmica representam uma pequena minoria de todos os pacientes com embolia pulmonar. Por outro lado, pacientes hemodinamicamente estáveis com embolia pulmonar de risco intermediário constituem um grupo maior, em que se espera que a trombólise sistêmica, em dose padrão, exerça efeitos hemodinâmicos e clínicos benéficos^{92,95,96}. Uma relação risco-benefício desfavorável – devido ao risco de complicações hemorrágicas graves e potencialmente fatais –, no entanto, tem impedido a recomendação de uso rotineiro de trombólise sistêmica em pacientes com risco intermediário e risco intermédio-alto^{73,83,91}. No grupo de risco intermédio-alto, dados do ensaio Pulmonary Embolism Thrombolysis (PEITHO)⁹⁷ – o maior realizado até o momento – identificou que a trombólise intravenosa com tenecteplase, um ativador do plasminogênio tecidual, resultou em taxas mais baixas de morte ou colapso hemodinâmico, mas foi associado a taxas significativamente elevadas de acidente vascular cerebral hemorrágico e hemorragia extracraniana grave. Dados de segurança agrupados sobre outros agentes trombolíticos administrados em dose completa, como, por exemplo, o ativador do plasminogênio tecidual recombinante alteplase, não estão disponíveis. Mas, os resultados de um ensaio que incluiu 256 pacientes com embolia pulmonar de risco intermédio não sugeriram um risco aumentado de hemorragia intracraniana ou fatal após a administração de alteplase⁹⁸.

Os possíveis efeitos da trombólise sistêmica no resultado clínico a longo prazo dos pacientes após embolia pulmonar aguda não são claros. Considera-se que o tratamento trombolítico sistêmico na fase aguda da embolia pulmonar pode reduzir a obstrução pulmonar tromboembólica residual ou progressiva, protegendo assim os pacientes da síndrome pós-embolia pulmonar^{99,100}. Um estudo de coorte prospectivo de 121 pacientes com embolia pulmonar extensa – definida como uma grande carga trombótica – para receber trombólise sistêmica em dose reduzida ou apenas

anticoagulação relatou que a trombólise estava associada a taxas reduzidas de hipertensão pulmonar aos 28 meses¹⁰¹. Porém, o acompanhamento dos pacientes com embolia pulmonar de risco intermediário, incluídos no estudo PEITHO, por um período médio de 38 meses não mostrou diferenças na sobrevida em longo prazo entre o grupo de tratamento com trombólise e o grupo de tratamento apenas com heparina⁹⁷.

6.7 MODALIDADES DE REPERFUSÃO MECÂNICA E FARMACOMECÂNICA

Segundo as diretrizes da ESC⁷⁶ e da ACCP⁸³, a embolectomia cirúrgica ou as intervenções direcionadas por cateter visando a extração ou dissolução do trombo devem ser consideradas como alternativas à trombólise sistêmica em pacientes de alto risco, que necessitam de tratamento de reperfusão, mas apresentam alto risco de complicações hemorrágicas. O suporte circulatório mecânico agudo do ventrículo direito pode ser necessário em pacientes selecionados com embolia pulmonar de alto risco, enquanto a oxigenação por membrana extracorpórea, capaz de assumir temporariamente o controle da função cardíaca e pulmonar, pode ser considerada para obter a estabilização hemodinâmica inicial, como uma ponte para estabilizar um paciente antes de intervenções mecânicas operatórias ou baseadas em cateter ou no pós-operatório. A embolectomia pulmonar cirúrgica e a exploração do coração direito, por sua vez, permitem a remoção completa de um êmbolo em pacientes para os quais a trombólise sistêmica é contraindicada devido ao risco de sangramento muito alto^{76,83}.

Cada vez mais atenção tem sido dada ao tratamento percutâneo direcionado por cateter, seja na forma de aspiração mecânica de trombos ou como trombólise farmacomecânica local, assistida por ultrassonografia, de baixa dose¹⁰². Alguns centros hospitalares estão utilizando técnicas dirigidas por cateter para tratar pacientes hemodinamicamente instáveis com embolia pulmonar de alto risco, embora ainda não seja claro se a taxa de infusão lenta e a baixa dose de agente trombolítico associadas ao tratamento dirigido por cateter possuem eficácia suficiente para melhorar sobrevida do paciente¹⁰³. O tratamento dirigido por cateter, no entanto, já foi investigado em 2 estudos intervencionistas de pacientes com embolia pulmonar de risco intermediário, mostrando melhora dos parâmetros de desfecho substitutos, como a relação entre as dimensões subnulares do ventrículo direito e esquerdo, a estimativa da pressão da artéria pulmonar e a carga anatômica do trombo em 24 a 48 horas^{104,105}. É importante ressaltar que as taxas de hemorragia intracerebral ou outras hemorragias potencialmente fatais são baixas com base nos dados desses ensaios^{104,105}.

7. GESTÃO INTERDISCIPLINAR

Um diagnóstico oportuno, uma estratificação de risco precisa e o uso adequado de técnicas de reperfusão podem ser decisivos para o desfecho precoce de pacientes com embolia pulmonar de alto risco e risco

intermediário alto. Os horários fora do consultório e as internações nos finais de semana têm sido associados a pior prognóstico, devido à falta de tratamento imediato fornecido por médicos experientes^{106,107}. Um novo conceito de cuidados coordenados, denominado Pulmonary Embolism Response Team (PERT), foi introduzido nos Estados Unidos e na Europa. O PERT agiliza o processo desde a primeira suspeita clínica de embolia pulmonar aguda até à consulta multidisciplinar e ao tratamento ajustado ao risco¹⁰⁸. Muitos hospitais acadêmicos e comunitários estão em processo de coordenação dos especialistas envolvidos, na tentativa de garantir consenso sobre a gestão de casos desafiantes de embolia pulmonar e de otimizar a utilização de recursos¹⁰⁸⁻¹¹⁰.

REFERÊNCIAS

1. Stein PD, Matta F. Epidemiology and incidence: the scope of the problem and risk factors for development of venous thromboembolism. *Clin Chest Med* 2010;31:611-28.
2. Smith SB, Geske JB, Kathuria P, et al. Analysis of National Trends in Admissions for Pulmonary Embolism. *Chest* 2016;150:35-45.
3. Stein PD, Matta F, Alrifai A, Rahman A. Trends in case fatality rate in pulmonary embolism according to stability and treatment. *Thromb Res* 2012;130:841-6.
4. Jiménez D, de Miguel-Díez J, Guijarro R, et al, RIETE Investigators. Trends in the Management and Outcomes of Acute Pulmonary Embolism: Analysis From the RIETE Registry. *J Am Coll Cardiol* 2016;67:162-70.
5. Goldhaber SZ, Visani L, De Rosa M. Acute pulmonary embolism: clinical outcomes in the International Cooperative Pulmonary Embolism Registry (ICOPER). *Lancet* 1999;353:1386-9.
6. Schulman S, Kearon C, Kakkar AK, et al, RE-COVER Study Group. Dabigatran versus warfarin in the treatment of acute venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2009;361:2342-52.
7. Bauersachs R, Berkowitz SD, Brenner B, et al, EINSTEIN Investigators. Oral rivaroxaban for symptomatic venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2010;363:2499-510.
8. Agnelli G, Buller HR, Cohen A, et al, AMPLIFY Investigators. Oral apixaban for the treatment of acute venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2013;369:799-808.
9. Büller HR, Prins MH, Lensin AW, et al, EINSTEIN-PE Investigators. Oral rivaroxaban for the treatment of symptomatic pulmonary embolism. *N Engl J Med* 2012;366:1287-97.
10. Ceriani E, Combescure C, Le Gal G, et al. Clinical prediction rules for pulmonary embolism: a systematic review and meta-analysis. *J Thromb Haemost* 2010;8:957-70.

11. Kearon C, de Wit K, Parpia S, et al, PEGeD Study Investigators. Diagnosis of Pulmonary Embolism with d-Dimer Adjusted to Clinical Probability. *N Engl J Med* 2019;381:2125-34.
12. Righini M, Van Es J, Den Exter PL, et al. Age-adjusted D-dimer cutoff levels to rule out pulmonary embolism: the ADJUST-PE study. *JAMA* 2014;311:1117-24.
13. van der Hulle T, Cheung WY, Kooij S, et al, YEARS study group. Simplified diagnostic management of suspected pulmonary embolism (the YEARS study): a prospective, multicentre, cohort study. *Lancet* 2017;390:289-97.
14. Kearon C, Akl EA, Ornelas J, et al. Antithrombotic Therapy for VTE Disease: CHEST Guideline and Expert Panel Report. *Chest* 2016;149:315-52.
15. Konstantinides SV, Meyer G, Becattini C, et al, ESC Scientific Document Group. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism developed in collaboration with the European Respiratory Society (ERS). *Eur Heart J* 2020;41:543-603.
16. Konstantinides SV, Meyer G, Becattini C, et al, The Task Force for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism of the European Society of Cardiology (ESC). 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism developed in collaboration with the European Respiratory Society (ERS): The Task Force for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Respir J* 2019;54:1901647.
17. Büller HR, Décousus H, Grosso MA, et al, Hokusai-VTE Investigators. Edoxaban versus warfarin for the treatment of symptomatic venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2013;369:1406-1.
18. Stein PD, Hull RD, Kayali F, Ghali WA, Alshab AK, Olson RE. Venous thromboembolism according to age: the impact of an aging population. *Arch Intern Med* 2004;164:2260-5.
19. Heit JA. Epidemiology of venous thromboembolism. *Nat Rev Cardiol* 2015;12:464-74.
20. Barco S, Mahmoudpour SH, Valerio L, et al. Trends in mortality related to pulmonary embolism in the European Region, 2000-15: analysis of vital registration data from the WHO Mortality Database. *Lancet Respir Med* 2020;8:277-87.
21. Tanabe Y, Yamamoto T, Murata T, et al. Gender Differences Among Patients With Acute Pulmonary Embolism. *Am J Cardiol* 2018;122:1079-84.
22. Keller K, Rappold L, Gerhold-Ay A, et al. Sex-specific differences in pulmonary embolism. *Thromb Res* 2019;178:173-81.
23. Wendelboe AM, Raskob GE. Global Burden of Thrombosis: Epidemiologic Aspects. *Circ Res* 2016;118:1340-7.
24. Wendelboe AM, McCumber M, Hylek EM, Buller H, Weitz JI, Raskob G, ISTH Steering Committee for World Thrombosis Day. Global public awareness of venous thromboembolism. *J Thromb Haemost* 2015;13:1365-71.

25. Anderson FA Jr, Wheeler HB. Physician practices in the management of venous thromboembolism: a community-wide survey. *J Vasc Surg* 1992;16(05):707–714.
26. Allaart CF, Poort SR, Rosendaal FR, Reitsma PH, Bertina RM, Briët E. Increased risk of venous thrombosis in carriers of hereditary protein C deficiency defect. *Lancet* 1993;341 (8838):134–138.
27. Demers C, Ginsberg JS, Hirsh J, Henderson P, Blajchman MA. Thrombosis in antithrombin-III-deficient persons. Report of a large kindred and literature review. *Ann Intern Med* 1992;116 (09):754–76.
28. Heijboer H, Brandjes DP, Büller HR, Sturk A, ten Cate JW. Deficiencies of coagulation-inhibiting and fibrinolytic proteins in outpatients with deep-vein thrombosis. *N Engl J Med* 1990;323 (22):1512–1516.
29. Rosendaal FR, Koster T, Vandenbroucke JP, Reitsma PH. High risk of thrombosis in patients homozygous for factor V Leiden (activated protein C resistance). *Blood* 1995;85(06):1504–1508.
30. Poort SR, Rosendaal FR, Reitsma PH, Bertina RM. A common genetic variation in the 3'-untranslated region of the prothrombin gene is associated with elevated plasma prothrombin levels and an increase in venous thrombosis. *Blood* 1996;88(10): 3698–3703.
31. Shin WC, Woo SH, Lee S-J, Lee JS, Kim C, Suh KT. Preoperative prevalence of and risk factors for venous thromboembolism in patients with a hip fracture: an indirect multidetector CT venography study. *J Bone Joint Surg Am* 2016;98(24):2089–2095.
32. Kearon C, Akl EA, Comerota AJ, et al. Antithrombotic therapy for VTE disease: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence- Based Clinical Practice Guidelines. *Chest* 2012;141(2, Suppl): e419S–e496S.
33. Blom JW, Doggen CJ, Osanto S, Rosendaal FR. Malignancies, prothrombotic mutations, and the risk of venous thrombosis. *JAMA* 2005;293(06):715–722.
34. Chew HK, Wun T, Harvey D, Zhou H, White RH. Incidence of venous thromboembolism and its effect on survival among patients with common cancers. *Arch Intern Med* 2006;166(04): 458–464.
35. Stein PD, Beemath A, Meyers FA, Skaf E, Sanchez J, Olson RE. Incidence of venous thromboembolism in patients hospitalized with cancer. *Am J Med* 2006;119(01):60–68.
36. Spencer FA, Gore JM, Lessard D, Douketis JD, Emery C, Goldberg RJ. Patient outcomes after deep vein thrombosis and pulmonary embolism: the Worcester Venous Thromboembolism Study. *Arch Intern Med* 2008;168(04):425–430.
37. Chandra D, Parisini E, Mozaffarian D. Meta-analysis: travel and risk for venous thromboembolism. *Ann Intern Med* 2009;151 (03):180–190.
38. James AH. Venous thromboembolism in pregnancy. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2009;29(03):326–331.

39. Petitti DB. Clinical practice. Combination estrogen-progestin oral contraceptives. *N Engl J Med* 2003;349(15):1443–1450.
40. Silverstein RL, Bauer KA, Cushman M, Esmon CT, Ershler WB, Tracy RP. Venous thrombosis in the elderly: more questions than answers. *Blood* 2007;110(09):3097–3101.
41. Cervera R, Piette J-C, Font J, et al; Euro-Phospholipid Project Group. Antiphospholipid syndrome: clinical and immunologic manifestations and patterns of disease expression in a cohort of 1,000 patients. *Arthritis Rheum* 2002;46(04):1019–1027.
42. Ageno W, Becattini C, Brighton T, Selby R, Kamphuisen PW. Cardiovascular risk factors and venous thromboembolism: a meta-analysis. *Circulation* 2008;117(01):93–102.
43. Hansson P-O, Sörbo J, Eriksson H. Recurrent venous thromboembolism after deep vein thrombosis: incidence and risk factors. *Arch Intern Med* 2000;160(06):769–774.
44. Goldhaber SZ, Visani L, De RM. Acute pulmonary embolism: clinical outcomes in the International Cooperative Pulmonary Embolism Registry (ICOPER). *Lancet*. 1999;353:1386–1389.
45. van der Bijl N, et al. Measurement of right and left ventricular function by ECG-synchronized CT scanning in patients with acute pulmonary embolism: usefulness for predicting short-term outcome. *Chest*. 2011;140:1008–1015.
46. Vonk NA, Westerhof BE, Westerhof N. The relationship between the right ventricle and its load in pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol*. 2017;69:236–243.
47. Tsang JY, Hogg JC. Gas exchange and pulmonary hypertension following acute pulmonary thromboembolism: has the emperor got some new clothes yet? *Pulm Circ*. 2014;4:220–236.
48. Klok FA, et al. Comparison of CT assessed right ventricular size and cardiac biomarkers for predicting short-term clinical outcome in normotensive patients suspected of having acute pulmonary embolism. *J Thromb Haemost*. 2010;8:853–856.
49. de Man FS, Handoko ML, Guignabert C, Bogaard HJ, Vonk-Noordegraaf A. Neurohormonal axis in patients with pulmonary arterial hypertension: friend or foe? *Am J Respir Crit Care Med*. 2013;187:14–19.
50. Iwadate K, et al. Right ventricular damage due to pulmonary embolism: examination of the number of infiltrating macrophages. *Forensic Sci Int*. 2003;134:147–153.
51. Watts JA, Zagorski J, Gellar MA, Stevinson BG, Kline JA. Cardiac inflammation contributes to right ventricular dysfunction following experimental pulmonary embolism in rats. *J Mol Cell Cardiol*. 2006;41:296–307.
52. Begieneman MP, et al. Pulmonary embolism causes endomyocarditis in the human heart. *Heart*. 2008;94:450–456.

53. Zagorski J, Gellar MA, Obraztsova M, Kline JA, Watts JA. Inhibition of CINC-1 decreases right ventricular damage caused by experimental pulmonary embolism in rats. *J Immunol.* 2007;179:7820–7826.
54. Gan C, et al. Impaired left ventricular filling due to right-to-left ventricular interaction in patients with pulmonary arterial hypertension. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2006;290:H1528–H1533.
55. Spruijt OA, et al. The effects of exercise on right ventricular contractility and right ventricular-arterial coupling in pulmonary hypertension. *Am J Respir Crit Care Med.* 2015;191:1050–1057.
56. Simonneau G, Torbicki A, Dorfmüller P, Kim N. The pathophysiology of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Eur Respir Rev.* 2017.
57. Quarck R, Wynants M, Verbeke E, Meyns B, Delcroix M. Contribution of inflammation and impaired angiogenesis to the pathobiology of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Eur Respir J.* 2015;46:431–443.
58. Dorfmüller P, et al. Microvascular disease in chronic thromboembolic pulmonary hypertension: a role for pulmonary veins and systemic vasculature. *Eur Respir J.* 2014;44:1275–1288.
59. Bělohávek J, Dytrych V, Linhart A. Pulmonary embolism, part I: Epidemiology, risk factors and risk stratification, pathophysiology, clinical presentation, diagnosis and nonthrombotic pulmonary embolism. *Exp Clin Cardiol* 2013;18:129-38.
60. Kearon C. Natural history of venous thromboembolism. *Circulation* 2003;107(1):122-30.
61. van Es N, van der Hulle T, van Es J, et al. Wells Rule and d-Dimer Testing to Rule Out Pulmonary Embolism: A Systematic Review and Individual-Patient Data Meta-analysis. *Ann Intern Med* 2016;165:253-61.
62. PIOPED Investigators. Value of the ventilation/perfusion scan in acute pulmonary embolism. Results of the prospective investigation of pulmonary embolism diagnosis (PIOPED). *JAMA* 1990;263:2753-9.
63. Lucassen W, Geersing GJ, Erkens PM, et al. Clinical decision rules for excluding pulmonary embolism: a meta-analysis. *Ann Intern Med* 2011;155:448-60.
64. van der Hulle T, Cheung WY, Kooij S, et al, YEARS study group. Simplified diagnostic management of suspected pulmonary embolism (the YEARS study): a prospective, multicentre, cohort study. *Lancet* 2017;390:289-97.
65. Kline JA. Utility of a Clinical Prediction Rule to Exclude Pulmonary Embolism Among Low-Risk Emergency Department Patients: Reason to PERC Up. *JAMA* 2018;319:551-3.
66. Linkins LA, Takach Lapner S. Review of D-dimer testing: Good, Bad, and Ugly. *Int J Lab Hematol* 2017;39(Suppl 1):98-103.
67. Douma RA, Kessels JB, Buller HR, Gerdes VE. Knowledge of the D-dimer test result influences clinical probability assessment of pulmonary embolism. *Thromb Res* 2010;126:e271-5.

68. Kearon C, de Wit K, Parpia S, et al, PEGeD Study Investigators. Diagnosis of Pulmonary Embolism with d-Dimer Adjusted to Clinical Probability. *N Engl J Med* 2019;381:2125-34.
69. Righini M, Van Es J, Den Exter PL, et al. Age-adjusted D-dimer cutoff levels to rule out pulmonary embolism: the ADJUST-PE study. *JAMA* 2014;311:1117-24.
70. Henry JW, Relyea B, Stein PD. Continuing risk of thromboembolism among patients with normal pulmonary angiograms. *Chest* 1995;107:1375-8.
71. Wells PS, Ithadadene R, Reilly A, Forgie MA. Diagnosis of Venous Thromboembolism: 20 Years of Progress. *Ann Intern Med* 2018;168:131-40.
72. Mos IC, Klok FA, Kroft LJ, DE Roos A, Dekkers OM, Huisman MV. Safety of ruling out acute pulmonary embolism by normal computed tomography pulmonary angiography in patients with an indication for computed tomography: systematic review and meta-analysis. *J Thromb Haemost* 2009;7:1491-8.
73. Anderson DR, Kahn SR, Rodger MA, et al. Computed tomographic pulmonary angiography vs ventilation-perfusion lung scanning in patients with suspected pulmonary embolism: a randomized controlled trial. *JAMA* 2007;298:2743-53.
74. Wells PS, Anderson DR, Rodger M, et al. Excluding pulmonary embolism at the bedside without diagnostic imaging: management of patients with suspected pulmonary embolism presenting to the emergency department by using a simple clinical model and d-dimer. *Ann Intern Med* 2001;135:98-107.
75. Brenner DJ, Hall EJ. Computed tomography--an increasing source of radiation exposure. *N Engl J Med* 2007;357:2277-84.
76. Konstantinides SV, Meyer G, Becattini C, et al, The Task Force for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism of the European Society of Cardiology (ESC). 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism developed in collaboration with the European Respiratory Society (ERS): The Task Force for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Respir J* 2019;54:1901647.
77. Zondag W, Mos IC, Creemers-Schild D, Hoogerbrugge AD, Dekkers OM, Dolsma J, et al. Outpatient treatment in patients with acute pulmonary embolism: the Hestia Study. *J Thromb Haemost*. 2011;9(8):1500–7.
78. Carrier M, Le Gal G, Wells PS, Rodger MA. Systematic review: case-fatality rates of recurrent venous thromboembolism and major bleeding events among patients treated for venous thromboembolism. *Ann Intern Med*. 2010;152(10):578–89.
79. Heidbuchel H, Verhamme P, Alings M, Antz M, Hacke W, Oldgren J, et al. EHRA practical guide on the use of new oral anticoagulants in patients with non-valvular atrial fibrillation: executive summary. *Eur Heart J*. 2013;34(27):2094–106.

80. Thoenes M, Minguet J, Bramlage K, Bramlage P, Ferrero C. Betrixaban - the next direct factor Xa inhibitor? *Expert Rev Hematol*. 2016;9(12):1111–7.
81. van der Hulle T, Kooiman J, den Exter PL, Dekkers OM, Klok FA, Huisman MV. Effectiveness and safety of novel oral anticoagulants as compared with vitamin K antagonists in the treatment of acute symptomatic venous thromboembolism: a systematic review and meta-analysis. *J Thromb Haemost*. 2014;12(3):320–8.
82. van Es N, Coppens M, Schulman S, Middeldorp S, Buller HR. Direct oral anticoagulants compared with vitamin K antagonists for acute venous thromboembolism: evidence from phase 3 trials. *Blood*. 2014;124(12):1968–75.
83. Kearon C, Akl EA, Ornelas J, Blaivas A, Jimenez D, Bounameaux H, et al. Antithrombotic therapy for VTE Disease: CHEST guideline and expert panel report. *Chest*. 2016;149(2):315–52.
84. van der Hulle T, Kooiman J, den Exter PL, Dekkers OM, Klok FA, Huisman MV. Meta-analysis of the efficacy and safety of new oral anticoagulants in patients with cancer-associated acute venous thromboembolism. *J Thromb Haemost*. 2014;12(6):1116–20.
85. Raskob GE, van Es N, Verhamme P, Carrier M, Di Nisio M, Garcia D, et al. Edoxaban for the treatment of cancer-associated venous thromboembolism. *N Engl J Med*. 2018;378(7):615–24.
86. Martin K, Beyer-Westendorf J, Davidson BL, Huisman MV, Sandset PM, Moll S, et al. Use of the direct oral anticoagulants in obese patients: guidance from the SSC of the ISTH. *J Thromb Haemost*. 2016;14(7):1308–13.
87. Klok FA, Hosel V, Clemens A, Matsuo T, Barco S, Konstantinides SV. Prediction of bleeding events in patients with venous thromboembolism on stable anticoagulation treatment. *Eur Respir J*. 2016;48(5):1369–76.
88. Klok FA, Barco S, Konstantinides SV. External validation of the VTE-BLEED score for predicting major bleeding in stable anticoagulated patients with venous thromboembolism. *Thromb Haemost*. 2017;117(6):1164–70.
89. Prandoni P, Lensing AW, Prins MH, Ciammaichella M, Perlati M, Mumoli N, et al. The risk of recurrent venous thromboembolism after discontinuing anticoagulation in patients with acute proximal deep vein thrombosis or pulmonary embolism. A prospective cohort study in 1,626 patients. *Haematologica*. 2007;92(2):199–205.
90. Jaff MR, McMurtry MS, Archer SL, Cushman M, Goldenberg N, Goldhaber SZ, et al. Management of massive and submassive pulmonary embolism, iliofemoral deep vein thrombosis, and chronic thromboembolic pulmonary hypertension: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2011;123(16):1788–830.
91. Marti C, John G, Konstantinides S, Combescure C, Sanchez O, Lankeit M. Systemic thrombolytic therapy for acute pulmonary embolism: a systematic review and meta-analysis. *Eur Heart J*. 2015;36(10):605–14.

92. Stein PD, Matta F. Thrombolytic therapy in unstable patients with acute pulmonary embolism: saves lives but underused. *Am J Med.* 2012;125(5):465–70.
93. Bougouin W, Marijon E, Planquette B, Karam N, Hadjiphilippou S, Combes N, et al. Pulmonary embolism related sudden cardiac arrest admitted alive at hospital: management and outcomes. *Resuscitation.* 2017;115:135–40.
94. Becattini C, Agnelli G, Lankeit M, Masotti L, Pruszczyk P, Casazza F, et al. Acute pulmonary embolism: mortality prediction by the 2014 European Society of Cardiology risk stratification model. *Eur Respir J.* 2016;48(3):780–6.
95. Riva N, Donadini MP, Ageno W. Multiple overlapping systematic reviews facilitate the origin of disputes: the case of thrombolytic therapy for pulmonary embolism. *J Clin Epidemiol.* 2018;97:1–13.
96. Weitz JI, et al. Rivaroxaban or aspirin for extended treatment of venous thromboembolism. *N. Engl. J. Med.* 2017;376:1211–1222.
97. Meyer G, Vicaut E, Danays T, Agnelli G, Becattini C, Beyer-Westendorf J, et al. Fibrinolysis for patients with intermediate-risk pulmonary embolism. *N Engl J Med.* 2014;370(15):1402–11.
98. Konstantinides S, Geibel A, Heusel G, Heinrich F, Kasper W. Heparin plus alteplase compared with heparin alone in patients with submassive pulmonary embolism. *N Engl J Med.* 2002;347(15):1143–50.
99. Alias S, Redwan B, Panzenboeck A, Winter MP, Schubert U, Voswinkel R, et al. Defective angiogenesis delays thrombus resolution: a potential pathogenetic mechanism underlying chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2014;34(4):810–9.
100. Goldhaber SZ. PEITHO long-term outcomes study: data disrupt dogma. *J Am Coll Cardiol.* 2017;69(12):1545–8.
101. Sharifi M, Bay C, Skrocki L, Rahimi F, Mehdipour M. Moderate pulmonary embolism treated with thrombolysis (from the “MOPETT” Trial). *Am J Cardiol.* 2013;111(2):273–7.
102. Engelberger RP, Kucher N. Ultrasound-assisted thrombolysis for acute pulmonary embolism: a systematic review. *Eur Heart J.* 2014;35(11):758–64.
103. Jaber WA, Fong PP, Weisz G. Acute pulmonary embolism: with an emphasis on an interventional approach. *J Am Coll Cardiol.* 2016;67(11):991–1002.
104. Piazza G, Hohlfelder B, Jaff MR, Ouriel K, Engelhardt TC, Sterling KM, et al. A prospective, single-arm, multicenter trial of ultrasound-facilitated, catheter-directed, low-dose fibrinolysis for acute massive and submassive pulmonary embolism: the SEATTLE II Study. *JACC Cardiovasc Interv.* 2015;8(10):1382–92.
105. Kucher N, Boekstegers P, Müller OJ, Kupatt C, Beyer-Westendorf J, Heitzer T, et al. Randomized, controlled trial of ultrasound-assisted catheter-directed thrombolysis for acute intermediate-risk pulmonary embolism. *Circulation.* 2014;129(4):479–86.

106. Zhou Y, Li W, Herath C, Xia J, Hu Z, Gao J, et al. Off-hour admission and mortality risk for 28 specific diseases: a systematic review and meta-analysis of 251 cohorts. *J Am Heart Assoc.* 2016;5(6):e003102.
107. Nanchal R, Kumar G, Taneja A, Patel J, Deshmukh A, Tarima S, et al. Pulmonary embolism: the weekend effect. *Chest.* 2012;142(3):690–6.
108. Kabrhel C, Rosovsky R, Channick R, Jaff MR, Weinberg I, Sundt T, et al. A multidisciplinary pulmonary embolism response team: initial 30-month experience with a novel approach to delivery of care to patients with submassive and massive pulmonary embolism. *Chest.* 2016;150(2):384–93.
109. Barnes GD, Kabrhel C, Courtney DM, Naydenov S, Wood T, Rosovsky R, et al. Nuts and bolts of running a pulmonary embolism response team: results from an organizational survey of the National PERT Consortium members. *Hosp Pract (1995).* 2017;45(5):76–80.
110. Monteleone PP, Rosenfield K, Rosovsky RP. Multidisciplinary pulmonary embolism response teams and systems. *Cardiovasc Diagn Ther.* 2016;6(6):662–7.

CAPÍTULO 14

OS PRINCIPAIS DESAFIOS E AS PERSPECTIVAS NO DIAGNÓSTICO E TRATAMENTO DA HIPERTENSÃO PULMONAR

Adriano Cavalcante Trindade;
Bertrand Barros do Monte;
Bruno Vieira de Andrade;
Elaine Cristina Gorobets Furquim;
Helio José de Campos Ferraz Filho;
Isabela Gonçalves Ribeiro;
Marília Guerra de Miranda;
Murilo de Albuquerque Lima;
Samira Uziel.

RESUMO

A hipertensão pulmonar é uma condição caracterizada pelo aumento da pressão nas artérias que transportam o sangue do coração para os pulmões. Essa elevação da pressão pode resultar em sintomas graves, como falta de ar, fadiga, dor no peito e tonturas, e ocasionar complicações graves, incluindo insuficiência cardíaca. Existem várias causas relacionadas à hipertensão pulmonar, incluindo doenças pulmonares crônicas, doenças cardíacas congênitas, coágulos sanguíneos nos pulmões e outras condições. O diagnóstico precoce é essencial para iniciar o tratamento adequado e minimizar o risco de complicações. O tratamento da hipertensão pulmonar visa diminuir a pressão nas artérias pulmonares e melhorar os sintomas do paciente. Isso pode incluir medicamentos para dilatar os vasos sanguíneos, reduzir a pressão arterial ou evitar a formação de coágulos sanguíneos. Em alguns casos, pode ser necessária cirurgia para corrigir anormalidades no coração ou nos pulmões. Além do tratamento médico, é importante que os pacientes adotem um estilo de vida saudável. Isso pode incluir parar de fumar, manter um peso saudável, fazer exercícios regularmente e evitar situações que possam piorar os sintomas, como altitudes elevadas. Embora a hipertensão pulmonar seja uma condição séria e potencialmente fatal, avanços significativos foram feitos no diagnóstico e tratamento nos últimos anos. Com uma abordagem multidisciplinar que envolve médicos especializados em pulmão, coração e vasos sanguíneos, muitos pacientes podem ter uma qualidade de vida melhor e viver por muitos anos com essa condição.

Palavras-chave: Hipertensão pulmonar. Pressão arterial pulmonar. Artéria pulmonar. Doenças cardiovasculares. Insuficiência cardíaca.

1. DEFINIÇÃO DA HIPERTENSÃO PULMONAR

A hipertensão pulmonar abrange um grupo de doenças cardiopulmonares definidas como pressão média da artéria pulmonar >20 mmHg, pressão de oclusão da artéria pulmonar ≤ 15 mmHg e resistência vascular pulmonar >3 unidades de Woods (> 240 dinas por segundo por cm^{-5})¹. Clinicamente, a condição é dividida em 5 grupos²:

- **Grupo 1** – hipertensão arterial pulmonar;
- **Grupo 2** – hipertensão pulmonar causada por doença cardíaca esquerda;
- **Grupo 3** – hipertensão pulmonar causada por doenças pulmonares, hipóxia ou ambas;
- **Grupo 4** – hipertensão pulmonar tromboembólica crônica e hipertensão pulmonar causada por obstruções da artéria pulmonar; e
- **Grupo 5** – hipertensão pulmonar causada por mecanismos pouco claros ou multifatoriais.

A hipertensão pulmonar causada por doença cardíaca esquerda (Grupo 2), seguida pela hipertensão pulmonar causada por doença pulmonar crônica (Grupo 3), constitui a maior população de pacientes com hipertensão pulmonar em todo o mundo³. Caracterizada por remodelamento vascular pulmonar progressivo, a doença, quando não tratada, leva à insuficiência ventricular direita e à morte⁴⁻⁶. Foram relatadas estimativas de 1% da população global e até 10% dos indivíduos com mais de 65 anos idade com hipertensão pulmonar³.

Muitas condições e doenças comuns são complicadas pela hipertensão pulmonar ou insuficiência ventricular direita, ou ambas, incluindo infecção por HIV, doença hepática crônica, doença do tecido conjuntivo, doença cardíaca congênita, esquistossomose, insuficiência cardíaca com fracção de ejeção reduzida, insuficiência cardíaca com fracção de ejeção preservada, doença cardíaca valvular, doença pulmonar obstrutiva crônica, fibrose pulmonar, distúrbios respiratórios do sono, êmbolos pulmonares, doenças mieloproliferativas, hemólise crônica e doença renal terminal^{4,7-10}. A presença de hipertensão pulmonar em todas essas condições está associada a piores desfechos^{9,10}.

Entre os 5 grupos de hipertensão pulmonar, a hipertensão arterial pulmonar (Grupo 1) é um dos tipos mais agressivos. A doença surge de forma espontânea, hereditária ou como complicação de cirrose hepática, doença do tecido conjuntivo, infecção por HIV, doença cardíaca congênita, esquistossomose ou uso de drogas e toxinas. Seus sintomas, assim como os de outros tipos de hipertensão pulmonar, são inespecíficos, levando frequentemente a atrasos no diagnóstico e tratamento¹¹.

2. CLASSIFICAÇÃO DA HIPERTENSÃO PULMONAR

A classificação atual da hipertensão pulmonar considera dados de apresentação clínica, fisiopatologia, achados anatomopatológicos e parâmetros hemodinâmicos, propondo, conforme mencionado a divisão em 5 grupos diferentes, descritos de forma mais detalhada na Tabela 1. Importante relembrar que, desde 2003, os termos hipertensão pulmonar primária e secundária deixaram de constar no consenso da Organização Mundial de Saúde (OMS)¹²⁻¹⁴.

Tabela 1. Especificações dos 5 grupos de classificação da hipertensão pulmonar^{12,13,15-24}.

Grupo 1
<ul style="list-style-type: none">• Pacientes com hipertensão arterial pulmonar. São os pacientes com hipertensão arterial pulmonar idiopática, hipertensão arterial pulmonar hereditária, associada à infecção por HIV, doença do tecido conjuntivo, hipertensão portal, medicamentos ou cardiopatias congênitas.• A doença veno-oclusiva pulmonar (DOVP) e a hemangiomatose capilar pulmonar (HCP) também pertencem ao Grupo 1.• A hipertensão pulmonar associada à esquistossomose tem grande relevância epidemiológica no Brasil e está incluída neste grupo.• Nos pacientes do Grupo 1, o cateterismo revela padrão de hipertensão pulmonar pré-capilar (POAP \leq 15 mmHg) e não mostra cardiopatia pulmonar significativa ou hipertensão pulmonar tromboembólica crônica.• Os achados histológicos são vasoconstrição, remodelamento vascular com lesões plexiformes e microtrombose na vasculatura pulmonar.• Estudos com medicação específica para o tratamento da HP compõem principalmente esse grupo.
Grupo 2
<ul style="list-style-type: none">• Pacientes com hipertensão pulmonar por cardiopatia esquerda: valvopatia, disfunção diastólica ou sistólica do ventrículo esquerdo. Esses pacientes apresentam padrões hemodinâmicos de hipertensão pós-capilar.• Nos casos em que se observa hipertensão pulmonar pós-capilar combinada com componente pré-capilar, o prognóstico é pior do que para pacientes com hipertensão pulmonar pós-capilar isolada.• A estratégia de identificação desse perfil hemodinâmico pode ser sensibilizada pela realização de desafio hídrico durante o cateterismo.• Pacientes idosos com síndrome metabólica, fibrilação atrial ou alterações no coração esquerdo, reveladas pela ecocardiografia, têm

grande probabilidade de que a hipertensão pulmonar seja decorrente do componente pós-capilar.

- Nessas situações, se a POAP for ≤ 15 mmHg e > 12 mmHg, um novo desafio hídrico durante o cateterismo deve ser considerado.
- Recomenda-se a administração de 500mL de solução salina em até 5 minutos, sendo o componente pós-capilar assumido quando a POAP, medida imediatamente após o desafio hídrico, é superior a 18 mmHg.
- Este é o tipo de HP mais prevalente em todo o mundo.

Grupo 3

- Pacientes com hipertensão pulmonar por doença pulmonar e/ou hipóxia, incluindo doença pulmonar obstrutiva crônica, doença pulmonar intersticial, apneia obstrutiva do sono, exposição a grandes altitudes.
- O padrão hemodinâmico é o de hipertensão pulmonar pré-capilar.

Grupo 4

- Pacientes com hipertensão pulmonar tromboembólica crônica (HPTEC) ou doenças de obstrução da artéria pulmonar, como neoplasias ou estenose congênita da artéria pulmonar, com padrão hemodinâmico de hipertensão pulmonar pré-capilar.
- O objetivo do tratamento é restaurar fluxo sanguíneo para os territórios vasculares obstruídos.

Grupo 5

- Pacientes com hipertensão pulmonar e mecanismos multifatoriais pouco claros, como nos casos de insuficiência renal, sarcoidose, distúrbios mieloproliferativos e anemia hemolítica.

3. DADOS HISTÓRICOS

O primeiro caso de hipertensão pulmonar foi relatado em 1891, por Ernst von Romberg, enquanto Paul Wood foi o primeiro a descrever as características clínicas e hemodinâmicas da doença em 1952^{25,26}. O 1º World Symposium on Pulmonary Hypertension foi realizado em Genebra em 1973 e definiu a doença, na época conhecida como hipertensão pulmonar primária, clinicamente como pressão média da artéria pulmonar > 25 mm Hg em repouso. Esse valor foi escolhido de forma bastante arbitrária, pois naquela época, em indivíduos saudáveis, a pressão média da artéria pulmonar em posição supina raramente ultrapassava 15 mmHg em repouso, era minimamente afetada pela idade e quase nunca ultrapassava 20 mmHg²⁷. Essa definição permaneceu até o 6º World Symposium on Pulmonary Hypertension em 2018, que redefiniu a hipertensão pulmonar como pressão média da artéria pulmonar > 20 mmHg e adicionou resistência vascular pulmonar ≥ 3 unidades de Woods à definição de todas as formas de hipertensão pulmonar pré-capilar¹.

Mais recentemente, o grupo de trabalho para o diagnóstico e tratamento da hipertensão pulmonar da European Society of Cardiology (ESC) e da European Respiratory Society (ERS) publicou diretrizes que reduzem ainda mais o valor de corte da resistência vascular pulmonar para 2 unidades Woods, com base nos dados disponíveis sobre o limite superior da resistência vascular pulmonar em indivíduos saudáveis. Embora esses valores de corte mais baixos reflitam melhor os intervalos normais das variáveis hemodinâmicas pulmonares, ainda não resultaram em novas recomendações terapêuticas e na eficácia do tratamento da hipertensão arterial pulmonar em pacientes com uma resistência vascular pulmonar de 2-3 unidades Woods ou pressão média da artéria pulmonar de 21-24 mm Hg desconhecida²⁸.

O primeiro tratamento médico aprovado pela Food and Drug Administration (FDA) dos Estados Unidos para tratar a hipertensão arterial pulmonar foi a prostaciclina sintética, epoprostenol, em 1995²⁹⁻³¹. Foi observado um progresso nas décadas seguintes, relacionado à identificação de mais causas de hipertensão arterial pulmonar e no estabelecimento de novos tratamentos. Atualmente, 14 medicamentos foram aprovados pelo FDA, contendo como alvo as vias vasodilatadoras, incluindo as vias da endotelina, do óxido nítrico e da prostaciclina³¹. Esses tratamentos melhoram os sintomas e a sobrevida de pacientes com hipertensão arterial pulmonar, mas a mortalidade permanece elevada. A taxa de sobrevivência de 3 anos para pacientes com diagnóstico de alto risco é de 28 a 55%³²⁻³⁴.

Em pacientes com respostas insatisfatórias ao tratamento, apesar do tratamento vasodilatador, o transplante pulmonar pode ser necessário, mas está associado aos seus próprios riscos inerentes de morbidade e mortalidade³⁵. Foi relatado que a sobrevivência de pacientes com hipertensão pulmonar associada à doença pulmonar crônica é ainda pior do que para hipertensão arterial pulmonar^{36,37}.

4. EPIDEMIOLOGIA DA HIPERTENSÃO PULMONAR

A prevalência da hipertensão pulmonar varia de acordo com sua classificação. A hipertensão arterial pulmonar (Grupo 1), por exemplo, afeta 25 pessoas – a maioria mulheres – a cada 1 milhão de habitantes nos países ocidentais, com uma incidência anual de 2 a 5 casos por milhão³⁸. A doença se torna mais grave em homens idosos, embora seja menos comum nessa população, que tem maior probabilidade de pertencer ao Grupo 2. Para outros grupos na classificação da hipertensão pulmonar, a prevalência varia de acordo com a causa e o estado da doença, mas é provável que seja muito subestimada em todo o mundo^{39,40}.

Muitas doenças generalizadas dos sistemas cardiopulmonares são complicadas pela hipertensão pulmonar, o que aumenta de forma significativa a morbidade e a mortalidade. Devido à elevada prevalência de doenças cardíacas congênitas em todo o mundo, principalmente nos países em desenvolvimento, considera-se que existam 25 casos de hipertensão arterial

pulmonar associada a doenças cardíacas congênitas por 1 milhão de habitantes no mundo^{41,42}. As doenças valvulares e cardíacas do lado esquerdo são mais comuns, e mais de 100 milhões de pessoas podem ter hipertensão pulmonar devido à doença cardíaca esquerda (Grupo 2)^{43,44}. Da mesma forma, a hipertensão pulmonar complica as doenças pulmonares crônicas, como a doença pulmonar obstrutiva crônica, com uma carga mundial correspondente a mais de 500 milhões de casos, e a doença pulmonar intersticial, com uma incidência estimada de 10 a 70%. A prevalência aumenta entre pacientes com doença avançada⁴².

Além disso, mais de 140 milhões de pessoas vivem em grandes altitudes (acima de 2.500 m), mas a prevalência de hipertensão pulmonar devido à hipóxia crônica entre pessoas que vivem em áreas de grande altitude ou pessoas a mudança para essas áreas não é clara⁴⁵. A hipertensão pulmonar também complica infecções virais altamente prevalentes, incluindo infecção pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV), e doenças parasitárias, como a esquistossomose, assim como hemoglobinopatias, a exemplo da doença falciforme e talassemia. Por isso, um grande número de pacientes é afetado em áreas de baixa e média renda da África, Ásia e América do Sul e Central^{46,47}.

Estima-se, dessa forma, que 1% da população mundial e até 10% das pessoas com mais de 65 anos de idade têm hipertensão pulmonar⁴². Cerca de 80% destas pessoas vive em países em desenvolvimento e, devido ao custo elevado, à falta de medicamentos aprovados ou ao acesso limitado ao apoio médico e cirúrgico necessário, como por exemplo, para o tratamento de hipertensão pulmonar tromboembólica crônica (Grupo 4), é improvável que elas recebam terapia^{40,42,48}.

5. CARACTERÍSTICAS PATOLÓGICAS DA HIPERTENSÃO PULMONAR

As características histológicas da hipertensão arterial pulmonar são complexas e variáveis, devido à multiplicidade de doenças subjacentes. Porém, existem características patológicas comuns da doença, como remodelação das três camadas da vasculatura pulmonar distal, que envolve crescimento descontrolado de células endoteliais e musculares lisas e fibroblastos, e infiltração de células inflamatórias, que afeta principalmente vasos pré-capilares com calibre de 50 a 500 μm ^{49,50}. Há também extensão da camada de células musculares lisas para capilares distais tipicamente não-muscularizados. Vasos pós-capilares com remodelamento venoso semelhante podem estar envolvidos em síndromes específicas, como doenças veno-oclusivas pulmonares e hemangiomatose capilar pulmonar, hipertensão arterial pulmonar associada à esclerodermia, hipertensão pulmonar tromboembólica crônica e doenças cardíacas do Grupo 2, em que o remodelamento vascular pode começar no compartimento pós-capilar⁵¹⁻⁵³.

A trombose in situ, envolvendo pequenas artérias musculares, tem sido reconhecida há muito tempo como decorrente da ativação plaquetária e da perda da integridade endotelial⁵⁴. Essas alterações resultam em

estreitamento luminal ou obliteração completa de pequenos vasos. Lesões plexiformes, que podem surgir de anastomoses envolvendo artérias brônquicas ou vasa vasorum penetrando na estrutura da parede dos vasos pulmonares, são características comuns da hipertensão arterial pulmonar⁵⁵. Os eventos que levam à remodelação grave não foram claramente identificados, embora a disfunção endotelial induzida por estresse de cisalhamento, hipóxia, fenômenos autoimunes, infecções virais, drogas e toxinas ou alterações genéticas possam iniciar o processo de vasoconstrição excessiva, inflamação e crescimento celular descontrolado⁵⁴.

Os achados de folículos linfoides altamente organizados, justapostos a lesões de hipertensão arterial pulmonar, infiltração de linfócitos T e B, e marcadores inflamatórios circulantes correlacionados com a gravidade da doença, combinados com o fato de que a hipertensão arterial pulmonar, muitas vezes, complica doenças autoimunes ou inflamatórias, demonstraram a importância do papel da inflamação na patogênese da hipertensão arterial pulmonar⁵⁶⁻⁵⁸.

5.1 VENTRÍCULO DIREITO

A função do ventrículo direito (VD) é o principal determinante dos resultados clínicos e da sobrevida entre pacientes com hipertensão pulmonar. Em resposta a um aumento na resistência vascular pulmonar por um fator de 5 a 10, o VD sofre hipertrofia, dilatação da câmara, deposição de gordura, fibrose e alterações metabólicas conforme a hipertensão pulmonar progride. O remodelamento ventricular pode ser adaptativo, com hipertrofia concêntrica, preservação da microcirculação miocárdica e fibrose mínima, ou pode ser desadaptativo, com hipertrofia excêntrica, rarefação microvascular, levando a um desequilíbrio entre a demanda de oxigênio e suprimento, e fibrose miocárdica⁵⁹.

Os mecanismos que levam a essas alterações, ou à transição entre esses dois estados, permanecem pouco compreendidos, mas podem envolver angiogênese alterada, uma mudança da oxidação da glicose para a glicólise e oxidação de ácidos graxos, e bioenergética mitocondrial alterada⁶⁰. A tecnologia de loop pressão-volume com um cateter de condutância de alta fidelidade, o padrão para avaliar a função miocárdica intrínseca do VD e o acoplamento vascular ventrículo direito-pulmonar, é invasiva e requer conhecimentos especiais⁵⁹. Técnicas substitutas não invasivas, como ecocardiografia ou ressonância magnética cardíaca (RMC)⁶¹⁻⁶³ ainda precisam ser validadas em relação a esse padrão, embora prevejam resultados^{61,64}.

Mecanismos de disfunção ventricular direita, falta de terapêutica atual direcionada ao VD e lacunas no progresso foram recentemente mencionadas^{59,65}. Melhores frações de ejeção do VD em mulheres do que em homens livres de doença cardiovascular foram atribuídas a diferenças hormonais sexuais e a respostas relacionadas ao sexo a certos

medicamentos, incluindo inibidores de fosfodiesterase e antagonista dos receptores de endotelina⁶⁶⁻⁶⁸. Porém, mais pesquisas são necessárias⁵⁹⁻⁶⁸.

O estudo *in vitro* de cardiomiócitos forneceu informações sobre a contratilidade miocárdica intrínseca, revelando um fenótipo hipercontrátil em pacientes com hipertensão arterial pulmonar idiopática ou congênita associada a doença cardíaca, em nítido contraste com um fenótipo hipocontrátil em pacientes com hipertensão arterial pulmonar associada à esclerodermia^{69,70}. Esses achados, correlacionados com medidas *in vivo* da contratilidade ventricular direita, podem explicar os piores desfechos clínicos e menor sobrevida neste último grupo. As bases moleculares desses fenótipos permanecem pouco estudadas^{69,70}.

6. CARACTERÍSTICAS GENÉTICAS

Um grande avanço ocorreu em 2000, quando dois grupos independentes descreveram mutações heterozigóticas no *BMPR2*, um membro da superfamília do fator de crescimento transformador β (TGF- β). Esse avanço, combinado com avanços na tecnologia genética, como o sequenciamento do genoma completo e do exoma completo, avançou a compreensão do papel que certos genes desempenham na patogênese da hipertensão arterial pulmonar. Mutações no *BMPR2* são identificadas em aproximadamente 80% dos pacientes com hipertensão arterial pulmonar familiar, com penetrância variável entre portadores masculinos e femininos, e em até 20% dos pacientes com doença esporádica^{71,72}.

Identificação de mutações em *ACVRL1* (receptor de ativina quinase 1) e *ENG* (codificando endoglin) em famílias com telangiectasia hemorrágica hereditária, uma síndrome ocasionalmente complicada por hipertensão arterial pulmonar, seguiu-se rapidamente^{71,72}. Tanto o *ACVRL1* quanto a endoglin participam da sinalização do *BMPR-II*, por meio da dimerização. Análises adicionais de grandes coortes de pacientes com hipertensão arterial pulmonar identificaram mutações adicionais em genes que codificam os fatores de transcrição *SMAD1*, *SMAD4* e *SMAD9*, parte do complexo de sinalização a jusante *BMPR-II* e outros genes em famílias que são negativas para mutações *BMPR2*, incluindo o gene que codifica a caveolina-1 (*CAV1*) e o gene que codifica a subfamília K do canal de potássio, membro 3 (*KCNK3*), envolvido na manutenção do potencial de membrana e no tônus vascular pulmonar⁷³⁻⁷⁶.

Mutações no *TBX4*, um gene associado à síndrome femô-patelar, foram detectadas em diversas crianças com deficiência intelectual e características distróficas, em alguns de seus pais e em uma pequena coorte adicional de adultos com hipertensão arterial pulmonar⁷⁷. As mutações do *BMPR2* predominam em grandes coortes. Outras mutações envolvem *ATP13A3*, que codifica ATPase 13A3; *SOX17*, que codifica o SRY-box 17 e é um importante fator de risco para hipertensão arterial pulmonar associada a doenças cardíacas congênitas; *AQP1*, que codifica aquaporina 1; e *GDF2*,

que codifica o fator de diferenciação de crescimento 2, também conhecido como BMP9^{74,78}.

Mutações bialélicas em EIF2AK4, que codifica o fator de iniciação da tradução eucariótica 2 alfa quinase 4, foram relatadas na hemangiomatose capilar pulmonar hereditária e na doença veno-oclusiva pulmonar e em até a 25% dos casos esporádicos dessas doenças. Mutações germinativas de TET2, que codificam a translocação dez-onze (tet) metilcitosina dioxigenase 2, uma enzima chave na desmetilação do DNA, foram relatadas em uma grande coorte de pacientes com hipertensão arterial pulmonar⁷⁹⁻⁸¹.

O papel da sinalização alterada do BMPR-II na patogênese da hipertensão arterial pulmonar deve ser considerado. A maioria das mutações descobertas envolve BMPR2 ou genes que codificam proteínas formadoras de complexos ou que interagem com a sinalização de BMP ou BMPR-II. A perda funcional do BMPR-II leva à disfunção endotelial e ao equilíbrio alterado entre proliferação e apoptose característico da hipertensão arterial pulmonar, o que explica o crescente interesse na terapia que visa aumentar a expressão do BMPR-II ou os níveis de ligantes, como tentado em modelos pré-clínicos de administração BMP9^{82,83}.

Nesse caso, pacientes e familiares devem ser informados sobre qualquer condição genética existente, especialmente no caso de hipertensão arterial pulmonar idiopática ou hereditária, doença veno-oclusiva pulmonar ou hemangiomatose capilar pulmonar e doença cardíaca congênita associada a doença hipertensão arterial pulmonar. As implicações para os membros da família e seus descendentes que possam ser portadores da mutação precisam ser consideradas, juntamente com o rastreio, o aconselhamento genético e psicológico por uma equipe multidisciplinar de especialistas e a educação do paciente⁸⁴.

Várias tecnologias e plataformas acessíveis podem ser utilizadas para sondar múltiplos genes simultaneamente. Os testes genéticos, que prometem aprofundar a compreensão da doença e melhorar a terapia por meio de um direcionamento específico, são uma tarefa de vários estudos colaborativos e da iniciativa Pulmonary Vascular Disease Phenomics (PVDOMICS) patrocinada por vários internacionais de saúde^{85,86}.

7. AVALIAÇÃO E INVESTIGAÇÕES DA HIPERTENSÃO PULMONAR

7.1 HISTÓRIA CLÍNICA E EXAME

A avaliação clínica abrangente é essencial para identificar casos suspeitos de hipertensão pulmonar e atribuir com precisão um grupo clínico. Os sintomas clínicos da hipertensão arterial pulmonar, por exemplo, são frequentemente inespecíficos e podem ser difíceis de diferenciar de outras condições cardiorrespiratórias apenas pelo histórico. Os sintomas incluem frequentemente dispnéia, fadiga, sinais de insuficiência cardíaca direita e síncope. Histórico médico progressivo, exposição anterior a pílulas

dietéticas e medicamentos e histórico familiar de hipertensão arterial pulmonar devem ser explorados em detalhes⁸⁷.

O exame clínico auxilia a identificar sinais da etiologia subjacente. Esclerodactilia, ulceração digital, telangiectasia e microstomia, por exemplo, seriam indicativos de esclerose sistêmica como causa de hipertensão arterial pulmonar, enquanto a presença de baqueteamento digital poderia ser considerada doença cardíaca congênita cianótica, doença pulmonar intersticial (DPI) ou doença hepática como etiologias potenciais. Além disso, a avaliação clínica do estado do volume é importante para orientar as decisões relacionadas à função cardíaca direita, estratificação de risco e terapias diuréticas⁸⁷.

7.1 AVALIAÇÕES CLÍNICAS

Hemograma completo de rotina, perfis hepático e renal, testes de função tireoidiana e peptídeo natriurético pró-cérebro N-terminal (NT-proBNP) devem ser solicitados a todos pacientes. Vários exames de sangue adicionais devem ser solicitados no início da avaliação clínica para condições específicas associadas à hipertensão arterial pulmonar, incluindo exames de HIV e hepatite e painéis CTD, com anticorpos antinucleares séricos, anticorpos anticentrômero e anticorpos dsDNA. Aconselhamento genético, consentimento e testes devem ser considerados em subgrupos específicos de hipertensão arterial pulmonar, como hipertensão arterial pulmonar idiopática, suspeita de hipertensão arterial pulmonar hereditária e doença veno-oclusiva pulmonar^{87,88}.

7.2 TESTES DE FUNÇÃO PULMONAR

Os testes de função pulmonar (TFP) fornecem informações muito úteis na hipertensão pulmonar. A espirometria pode avaliar doenças pulmonares obstrutivas ou restritivas subjacentes, enquanto a capacidade de difusão do monóxido de carbono no pulmão pode fornecer informações prognósticas⁸⁹. Além disso, a capacidade de difusão do monóxido de carbono pode sugerir diagnósticos específicos, uma vez que reduções acentuadas, como, por exemplo, menor do que 45% estão frequentemente associadas a doença veno-oclusiva pulmonar, hipertensão arterial pulmonar associada à esclerose sistêmica e doença pulmonar intersticial (Grupo 3). O teste de exercício cardiopulmonar (TECP) tem um padrão típico em indivíduos com doença vascular pulmonar, demonstrando baixa pressão parcial expiratória de dióxido de carbono, alto equivalente ventilatório para dióxido de carbono, baixo pulso de oxigênio e baixo pico de consumo de oxigênio. Isso pode ser útil para fenótipo e estratificação de risco de pacientes com hipertensão arterial pulmonar²⁸.

7.3 ECOCARDIOGRAFIA

A ecocardiografia é um dos testes diagnósticos mais importantes em indivíduos com suspeita de hipertensão pulmonar. A medição do pico de

velocidade da regurgitação tricúspide (VTR) e variáveis ecocardiográficas adicionais em indivíduos sintomáticos podem estimar a probabilidade de hipertensão pulmonar⁸⁷. Isso pode ser estratificado como probabilidade baixa, intermediária ou alta e orientar decisões sobre quais pacientes se beneficiariam de cateterismo cardíaco direito adicional. Um pico de VRT >3,4 ms⁻¹ sugere alta probabilidade de hipertensão pulmonar em paciente sintomático. Por outro lado, um pico de VRT ≤2,8 ms⁻¹ na ausência de outros sinais ecocardiográficos de hipertensão pulmonar indica uma baixa probabilidade da doença²⁸.

Os parâmetros ecocardiográficos também facilitam a avaliação abrangente do risco em indivíduos com hipertensão arterial pulmonar estabelecida. A área atrial direita, a presença de derrame pericárdico e a relação entre a excursão sistólica do plano anular tricúspide (TAPSE) e a pressão sistólica arterial pulmonar (PSAP) são parâmetros prognósticos significativos na hipertensão arterial pulmonar. A relação TAPSE/PASP é uma indicação valiosa e não invasiva do acoplamento do ventrículo direito e da artéria pulmonar, que normalmente é prejudicada na hipertensão arterial pulmonar grave²⁸.

7.4 RADIOLOGIA

Investigações radiológicas são valiosas na avaliação de indivíduos com hipertensão arterial pulmonar, incluindo radiografia de tórax, tomografia computadorizada (TC) e imagens de ventilação-perfusão (V/Q'). A angiografia pulmonar por TC pode avaliar a presença de doença pulmonar parenquimatosa e características de hipertensão pulmonar tromboembólica crônica (HPTEC). A imagem V/Q' dos pulmões é importante para excluir HPTEC distal, que de outra forma poderia passar despercebida. A ultrassonografia doppler do fígado e do sistema porta deve ser realizada para excluir hipertensão portal e cirrose subjacentes. O papel da ressonância magnética cardíaca (RMC) na avaliação de indivíduos com hipertensão arterial pulmonar evoluiu e as diretrizes da ESC/ERS para o diagnóstico e tratamento da hipertensão arterial pulmonar incorporam a RMC na tabela de estratificação de risco atualizada. Esses parâmetros incluem índice de volume sistólico final do VD de RM, fração de ejeção do VD e índice de volume sistólico²⁸.

7.5 DIAGNÓSTICO INVASIVO

7.5.1 Cateterismo cardíaco direito

O cateterismo cardíaco direito (CCD) é um teste invasivo que fornece acesso direto à hemodinâmica pulmonar. O primeiro CCD humano foi realizado, em 1929, pelo Dr. Werner Forssmann, nele próprio⁹⁰. Na década de 1940, a técnica foi aprimorada por Cournand & Richards, sendo esse trabalho reconhecido com um Prêmio Nobel, em 1956⁹¹. O CCD é um procedimento tecnicamente exigente, cheio de nuances, com

recomendações específicas sobre sua execução⁸⁷. Idealmente, os testes de CCD e de vasorreatividade devem ser realizados em centros especializados, onde estão normalmente associados a baixa morbidade e mortalidade⁹².

As informações obtidas com o CCD devem ser combinadas com as características clínicas para atribuir os pacientes a um dos 5 grupos clínicos. Essa informação pode ser usada para facilitar a estratificação de risco e o prognóstico. Uma PAPm em repouso > 20 mmHg no CCD é diagnóstica de hipertensão pulmonar¹³. Esse limiar foi reduzido de uma PAPm ≥ 25 mmHg, refletindo que 20 mmHg é o limite superior do normal e que uma PAPm normal é 14 ± 3 mmHg⁸⁷. Uma vez confirmada a hipertensão pulmonar, o padrão hemodinâmico pode ser descrito usando mPAP, pressão de oclusão da artéria pulmonar (PAWP) e PVR²⁸.

Padrões hemodinâmicos no CCD:

- Pré-capilar:
 - mPAP >20 mmHg, PVR >2 unidades Wood (WU), PAWP ≤ 15 mmHg
- Pós-capilar:
 - mPAP >20 mmHg, PVR ≤ 2 WU, PAWP >15 mmHg
- Pré e pós-capilar combinado:
 - mPAP >20 mmHg, PVR >2 WU, PAWP >15 mmHg

A consideração do PAWP é necessária para interpretar com precisão os resultados do CCD e diferenciar a doença pré-capilar da pós-capilar. O PAWP é obtido inflando um balão na ponta do cateter e prendendo-o em uma artéria pulmonar distal, para ocluí-la. Isso cria uma coluna estática de sangue da artéria pulmonar ocluída até o coração esquerdo, que é usada para estimar a pressão atrial esquerda. Uma PAWP normal varia de 6 a 12 mmHg e valores superiores são indicativos de doença cardíaca esquerda subjacente. Porém, a medição é afetada por oscilações intratorácicas de pressão durante o ciclo respiratório, que podem ser pronunciadas em indivíduos com doença pulmonar subjacente. Caso surja alguma dúvida relacionada à precisão dessa medida, o cateterismo cardíaco esquerdo por acesso arterial e a medição da pressão diastólica final do ventrículo esquerdo (PDFVE) devem ser considerados^{87,93}.

Outra medida importante no CCD é o PVR, que descreve a resistência ao fluxo sanguíneo por meio da vasculatura pulmonar, que está elevada na hipertensão arterial pulmonar. A definição hemodinâmica atualizada de hipertensão arterial pulmonar utiliza um limiar de PVR de >2 WU para diagnosticar a doença. Isto é reduzido em relação ao limite anterior de > 3 WU²⁸. A RVP é calculada como uma razão entre o gradiente transpulmonar e o débito cardíaco⁹⁴. Parâmetros adicionais importantes do CCD incluem débito cardíaco, índice cardíaco, pressão atrial direita média, índice de volume sistólico e saturação venosa mista de oxigênio²⁸.

7.5.2 Teste de vasorreatividade

Todos os pacientes com hipertensão arterial pulmonar idiopática e hipertensão arterial pulmonar hereditária devem ser submetidos a testes de vasorreatividade aguda. Isso envolve a administração de um agente vasoativo, como óxido nítrico inalado ou iloprost inalado durante CCD²⁸. Menos de 10% desses pacientes terão uma resposta aguda durante os testes de vasorreatividade e menos ainda manterão a responsividade a longo prazo. Porém, os responsivos podem ser tratados com bloqueadores dos canais de cálcio a longo prazo e normalmente têm um prognóstico favorável⁹⁵. O teste de vasorreatividade não é realizado rotineiramente em outros subgrupos de hipertensão arterial pulmonar ou grupos de hipertensão pulmonar, pois o rendimento diagnóstico é baixo e o teste pode resultar em efeitos colaterais indesejados, como edema pulmonar⁸⁷. As definições de resposta aguda e de longo prazo são as seguintes⁹⁵:

Respondente agudo:

- Redução da PAPm de ≥ 10 mmHg (para um valor ≤ 40 mmHg)
- O débito cardíaco aumentou/ se manteve, ou seja, não cai com os testes.

Respondente de longo prazo:

- Resposta clínica sustentada, ou seja, classe funcional I/II, bioquímica (peptídeo natriurético tipo B < 50 ngL⁻¹ ou NT-proBNP < 300 ngL⁻¹) e hemodinâmica à monoterapia com bloqueadores dos canais de cálcio por mais de 12 meses.

7.6 TRIAGEM EM POPULAÇÕES ESPECÍFICAS

O rastreio de populações de alto risco para hipertensão arterial pulmonar é importante, pois o diagnóstico e tratamento precoces podem levar a melhores resultados a longo prazo. As atuais estratégias de rastreio são centradas em populações específicas com elevada prevalência de hipertensão arterial pulmonar, incluindo parentes de primeiro grau de indivíduos com hipertensão arterial pulmonar hereditária, pacientes com hipertensão portal em avaliação para transplante de fígado e indivíduos com esclerose sistêmica⁹⁶.

O algoritmo DETECT é uma ferramenta de triagem em 2 etapas que foi desenvolvida para identificar hipertensão arterial pulmonar em indivíduos assintomáticos com esclerose sistêmica, devido à alta prevalência da doença nesse grupo. A etapa 1 do algoritmo determina quais pacientes precisarão de ecocardiografia e a etapa 2 sugere quem se beneficiaria com o CCD adicional. Ferramentas de rastreio são importantes para aumentar a tomada de decisão clínica e identificar a hipertensão arterial pulmonar em uma fase mais precoce. Para indivíduos com esclerose sistêmica que precisam de CCD, recomenda-se cautela entre os que apresentam com fenômeno de Raynaud grave ou ulceração digital, pois a abordagem radial pode resultar em isquemia digital⁹⁷.

7.7 AVALIAÇÃO DE RISCO NA HIPERTENSÃO ARTERIAL PULMONAR

A avaliação abrangente do risco na hipertensão arterial pulmonar é multifacetada, dinâmica e um componente importante do atendimento individualizado ao paciente. Uma série de pontuações, tabelas e equações foram desenvolvidas para facilitar isso. A equação do National Institutes of Health foi a primeira equação prognóstica dedicada à avaliação de risco na hipertensão arterial pulmonar, que utiliza, para isso, 3 parâmetros do CCD: mPAP, mRAP e índice cardíaco. Desde então, a avaliação do risco evoluiu e normalmente incorpora vários parâmetros clínicos, laboratoriais, de imagem e hemodinâmicos⁸⁷.

As decisões sobre qual ferramenta de avaliação usar na prática clínica diária são orientadas pela preferência individual do médico. Ferramentas populares de estratificação de risco incluem a tabela de estratificação de risco ESC/ERS e as equações e pontuações de risco de registro REVEAL (Registry to Evaluate Early And Long-term PAH Disease Management)^{28,87,98,99}. A avaliação de risco multiparamétrica é usada para estimar o risco de mortalidade em 1 ano e divide os pacientes em estratos de baixo (<5%), intermediário (5–20%) e alto risco (> 20%). Nas consultas de acompanhamento, recomenda-se um modelo não invasivo de 4 estratos, utilizando a classe funcional da OMS, a distância percorrida em 6 minutos e o NT-proBNP. Os pacientes são divididos em grupos de baixo, intermediário-baixo, intermediário-alto e alto risco²⁸.

A equação e as pontuações de risco do registro REVEAL utilizam métodos estatísticos e consistem em 12 a 14 variáveis ponderadas, modificáveis e não modificáveis. O risco é dividido em 5 estratos para fornecer uma estimativa da probabilidade de sobrevivência nos próximos 12 meses⁹⁸⁻¹⁰⁰. Várias ferramentas adicionais de estratificação de risco foram desenvolvidas usando o registro REVEAL, incluindo a calculadora de pontuação de risco REVEAL 1.0¹⁰¹, modelo REVEAL não invasivo simplificado¹⁰², calculadora de risco REVEAL 2.0⁹⁹, REVEAL Lite 2¹⁰³ e previsão de risco modelo PHORA¹⁰⁴.

A avaliação precisa do risco orienta as decisões de tratamento e o prognóstico. Quando usadas adequadamente e em intervalos regulares, aumentam o julgamento clínico. A aquisição e manutenção de um perfil de baixo risco é o objetivo do cuidado e está associada a um prognóstico favorável. O não cumprimento da recomendação deverá levar a intervenções adicionais, incluindo o escalonamento da terapia para hipertensão arterial pulmonar e a consideração de encaminhamento para avaliação de transplante pulmonar^{98,100}.

8. TRATAMENTO DE ACORDO COM OS DIFERENTES GRUPOS

8.1 HIPERTENSÃO ARTERIAL PULMONAR – GRUPO 1

Após definição do diagnóstico, pode-se considerar o início do tratamento. Ressalta-se que, em pacientes com hipertensão pulmonar

associada à infecção pelo HIV, ou em pacientes com lúpus eritematoso sistêmico ou doença mista do tecido conjuntivo, é necessário tratar a doença de base, o que pode ser suficiente para tratar a hipertensão arterial pulmonar¹⁰⁵. Medidas gerais para hipertensão pulmonar incluem: reabilitação física, evitar atividade física excessiva, apoio psicossocial, evitar gravidez, imunização contra gripe e infecção pneumocócica. O tratamento com diuréticos, terapia com O₂ e digoxina são considerados terapia de suporte. A terapia anticoagulante oral pode ser considerada em pacientes com hipertensão arterial pulmonar idiopática, hipertensão arterial pulmonar hereditária e hipertensão pulmonar induzida por anorexígeno¹⁰⁶.

Os bloqueadores dos canais de cálcio são recomendados apenas em casos de hipertensão arterial pulmonar com teste de vasorreatividade aguda positivo. Esse exame é realizado com inalação de óxido nítrico (NO) (10-80 ppm) por 10 minutos e está indicado nos casos de hipertensão arterial pulmonar idiopática, hereditária ou induzida por medicamentos¹². Também podem ser utilizados epoprostenol, iloprost ou adenosina. O teste é considerado positivo quando, após a infusão do vasodilatador, a PAPm diminui para menos de 40 mmHg, com variação de pelo menos 10 mmHg, associada à manutenção ou aumento do débito cardíaco. Essa avaliação permite identificar a subpopulação com hipertensão arterial pulmonar –cerca de 10% –, cujo principal mecanismo fisiopatológico é a vasoconstrição pulmonar, com melhor prognóstico a médio e longo prazo¹⁰⁷.

Altas doses de bloqueadores dos canais de cálcio só devem ser utilizadas nessa situação, pois pioram o prognóstico dos pacientes que não respondem ao exame. A terapia específica para hipertensão arterial pulmonar do Grupo 1 surgiu a partir da década de 1990. Esses medicamentos têm como alvo 3 vias fisiopatológicas da doença: a via da prostaciclina, a via do óxido nítrico e a via da endotelina. Os antagonistas do receptor de endotelina 1 (ambrisentana, bosentana e macitentan) e os inibidores da fosfodiesterase tipo 5 (via do óxido nítrico – sildenafil e tadalafil) são frequentemente utilizados como monoterapia ou em combinação como primeira linha no tratamento da hipertensão arterial pulmonar^{108,109}.

Os prostanoides foram a primeira classe de medicamentos utilizados na hipertensão arterial pulmonar e, além de melhorar a morbidade e a capacidade de exercício, o epoprostenol foi o único medicamento a mostrar melhora na sobrevida em um ensaio clínico randomizado. Essa classe de medicamentos deve sempre ser considerada para pacientes com sintomas de CF-IV. Nos casos de doença progressiva, ou mesmo nos casos em que a estratificação prognóstica na abordagem inicial indica alto risco, o uso de terapia combinada deve ser considerado^{110,111}. Medicamentos que atuam em diferentes as vias devem ser combinadas¹¹². Uma vez que não há mais possibilidades de manejo clínico da hipertensão arterial pulmonar, é necessário considerar a septostomia atrial ou mesmo o transplante pulmonar⁸⁷.

8.2 HIPERTENSÃO PULMONAR POR CARDIOPATIA ESQUERDA – GRUPO 2

A hipertensão pulmonar em pacientes com cardiomiopatia esquerda é a forma mais comum da doença. É difícil estabelecer sua prevalência exata, pois a maioria dos relatos é baseada em achados ecocardiográficos, sem confirmação do diagnóstico por cateterismo. A congestão pulmonar, por transmissão retrógrada de pressões de enchimento elevadas no coração esquerdo, determina aumento da pressão arterial da artéria pulmonar. Além desse mecanismo passivo, a congestão também está associada à ativação de mecanismos neuro-hormonais e eventualmente à remodelação vascular. Assim, pode surgir um componente pré-capilar, combinado com o componente pós-capilar, característico da cardiopatia esquerda. Nesse contexto, pode haver justificativa para o uso de medicamentos específicos para hipertensão arterial pulmonar, como epoprostenol; antagonistas dos receptores da endotelina; inibidores da fosfodiesterase tipo 5; e riociguate. Porém, até o momento, não existem dados significativos dos benefícios dessa abordagem terapêutica⁸⁷.

8.3 HIPERTENSÃO PULMONAR POR DOENÇA PULMONAR E/OU HIPÓXIA – GRUPO 3

É considerada a segunda causa mais comum de hipertensão pulmonar, sendo a doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC), a doença pulmonar intersticial e a fibrose pulmonar combinada e enfisema as doenças pulmonares mais comumente associadas à hipertensão pulmonar¹¹³. Embora exista uma alta prevalência de aumento da pressão arterial pulmonar em pacientes com doenças pulmonares crônicas, apenas uma minoria desses pacientes apresenta hipertensão pulmonar grave, caracterizada por PAPm >35 mmHg. Em alguns pacientes com doença pulmonar e hipertensão pulmonar, especialmente em pacientes com doença pulmonar leve, mas com hipertensão pulmonar grave, pode ser difícil determinar se a hipertensão pulmonar é causada por doença pulmonar ou está relacionada a doença vascular pulmonar concomitante¹¹⁴. Até agora, não há evidências de que os medicamentos específicos utilizados na hipertensão arterial pulmonar são benéficos para o tratamento da hipertensão pulmonar do Grupo 3, e pacientes com suspeita de doença vascular associada devem ser encaminhados para centros de referência⁸⁷.

8.4 HIPERTENSÃO PULMONAR TROMBOEMBÓLICA CRÔNICA (HPTEC) E OUTRAS DOENÇAS DE OBSTRUÇÃO DA ARTÉRIA PULMONAR – GRUPO 4

A HPTEC é a principal doença do grupo 4, caracterizada por obstrução crônica da artéria pulmonar e remodelamento vascular devido ao tromboembolismo pulmonar. É a única forma potencialmente curável de hipertensão pulmonar, uma vez realizada uma tromboendarterectomia pulmonar eficaz. Por isso, é sempre necessário investigar tromboembolismo

pulmonar crônico em pacientes com hipertensão pulmonar e encaminhar os casos diagnosticados para um centro de referência¹¹⁵. Nos casos de cirurgia contraindicada ou hipertensão pulmonar persistente após processo cirúrgico, há evidências que favorecem o uso de riociguat¹¹⁶. O macitentan também oferece benefícios clínicos e hemodinâmicos para pacientes com HPTEC sem indicação cirúrgica¹¹⁷. A anticoagulação completa é sempre recomendada, mesmo após a cirurgia com diurético e oxigênio indicados em caso de insuficiência cardíaca e hipoxemia, respectivamente, devendo ser considerados para pacientes que não são candidatos à intervenção cirúrgica¹¹⁸.

8.5 HIPERTENSÃO PULMONAR COM MECANISMOS MULTIFATORIAIS POUCO CLAROS – GRUPO 5

O Grupo 5 inclui diversas doenças que podem se comportar de forma semelhante a outros grupos, mas cujos mecanismos associados ao desenvolvimento da hipertensão pulmonar ainda não estão claros. Assim, o tratamento é heterogêneo e focado essencialmente na doença de base¹¹⁹.

9. DIREÇÕES FUTURAS

A tecnologia cada vez mais sofisticado, combinada com plataformas proteômicas avançadas ou imagens, levou a técnicas de aprendizado que podem ser usadas para desenvolver ferramentas diagnósticas promissoras e poderosas para hipertensão arterial pulmonar. A tendência atual de impulsionar a investigação em larga escala de biomarcadores à proteômica e genômica deve facilitar a caracterização de mecanismos específicos – comuns ou distintos entre grupos de hipertensão pulmonar. A tendência também é desenvolver uma medicina de precisão que considere fatores genéticos, ambientais e de estilo de vida^{120,121}.

Isso, porém, exigirá fortes esforços de colaboração entre centros internacionais, para criar grandes registos de fenotipagem clínica e de imagem e biobancos para tecidos, biomarcadores, genética e proteômica. Esse desenvolvimento é particularmente importante no caso de uma síndrome rara, como a hipertensão arterial pulmonar. Integrar uma classificação molecular na classificação atual é um objetivo realista, conforme indicado por estudos proteômicos e genômicos^{122,123}. Mantendo a noção de que a imunidade desregulada pode desencadear ou contribuir para a patogênese da hipertensão pulmonar, os ensaios clínicos direcionados a vias imunológicas específicas foram lançados recentemente. O direcionamento de células B na hipertensão arterial pulmonar associada à esclerodermia pareceu beneficiar um subgrupo de pacientes identificados pela análise de biomarcadores por aprendizado de máquina, sugerindo um papel potencial como imunoterapia adjuvante para esta doença¹²³.

Da mesma forma, o direcionamento da sinalização alterada do fator de crescimento continua a gerar interesse, apesar da história de advertência do inibidor da tirosina quinase imatinibe, que mostrou resultados

encorajadores em um estudo de fase 2, mas efeitos colaterais graves (hemorragia subdural) em um estudo de fase 3, impedindo a aprovação do imatinibe pela FDA para o tratamento da hipertensão arterial pulmonar¹²⁴.

Um ensaio com o inibidor de calcineurina FK506, que demonstrou regular positivamente a expressão de BMPRII, foi considerado relevante por resgatar a sinalização de BMPRII para contrabalançar as vias pró-proliferativas e pró-inflamatórias do TGF- β ¹²⁵. Da mesma forma, um ensaio clínico de fase 2 mostrou que o sotatercept – uma proteína de fusão de primeira classe, projetada para se ligar à ativina do ligante TGF- β – reduziu a resistência vascular pulmonar e os níveis séricos de peptídeo natriurético pró-tipo B N-terminal e melhorou a capacidade funcional em pacientes com hipertensão arterial pulmonar que estavam recebendo terapia de base¹²⁶.

REFERÊNCIAS

1. Galie N, McLaughlin VV, Rubin LJ, et al. An overview of the 6th World Symposium on Pulmonary Hypertension. *Eur Respir J* 2019;53:1802148.
2. Simonneau G, Hoepfer MM. The revised definition of pulmonary hypertension: exploring the impact on patient management. *Eur Heart J Suppl* 2019;21(K):K4–8.
3. Hoepfer MM, Humbert M, Souza R, et al. A global view of pulmonary hypertension. *Lancet Respir Med* 2016;4:306–22.
4. Hoepfer MM, Meyer K, Rademacher J, et al. Diffusion capacity and mortality in patients with pulmonary hypertension due to heart failure with preserved ejection fraction. *JACC Heart Fail* 2016;4:441–9.
5. Keen J, Prisco SZ, Prins KW. Sex differences in right ventricular dysfunction: insights from the bench to bedside. *Front Physiol* 2020;11:623129.
6. Tuder RM, Archer SL, Dorfmueller P, et al. Relevant issues in the pathology and pathobiology of pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2013;62(25):D4–12.
7. Maron BA, Choudhary G, Khan UA, et al. Clinical profile and underdiagnosis of pulmonary hypertension in US veteran patients. *Circ Heart Fail* 2013;6:906–12.
8. Maron BA, Hess E, Maddox TM, et al. Association of borderline pulmonary hypertension with mortality and hospitalization in a large patient cohort: insights from the Veterans Affairs clinical assessment, reporting, and tracking program. *Circulation* 2016;133:1240–8.
9. Seeger W, Adir Y, Barberà JA, et al. Pulmonary hypertension in chronic lung diseases. *J Am Coll Cardiol* 2013;62(25):D109–16.
10. Vachiéry J-L, Adir Y, Barberà JA, et al. Pulmonary hypertension due to left heart diseases. *J Am Coll Cardiol* 2013;62(25):D100–8.
11. Simonneau G, Montani D, Celermajer DS, et al. Haemodynamic definitions and updated clinical classification of pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 2019;53:1801913.

12. Simonneau G, Gatzoulis MA, Adatia I, Celermajer D, Denton C, Ghofrani A, et al. Updated clinical classification of pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol.* 2013;62(25):D34-41.
13. Simonneau G, Montani D, Celermajer DS, Denton CP, Gatzoulis MA, Krowkaet M, al. Haemodynamic definitions and updated clinical classification of pulmonary hypertension. *Eur Respir J.* 2019;53(1).
14. Galie N, Humbert M, Vachiery JL, Gibbs S, Lang I, Torbicki A, et al. 2015 ESC/ ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: The Joint Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS): Endorsed by: Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC), International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT). *Eur Heart J.* 2016;37(1):67-119.
15. Souza R, Fernandes CJ, Jardim CV. Other causes of PAH (schistosomiasis, porto-pulmonary hypertension and hemolysis-associated pulmonary hypertension). *Semin Respir Crit Care Med.* 2009;30(4):448-57.
16. Alves JL, Jr., Gavilanes F, Jardim C, Fernandes CJ, Morinaga LT, Dias B, et al. Pulmonary arterial hypertension in the southern hemisphere: results from a registry of incident Brazilian cases. *Chest.* 2015;147(2):495-501.
17. Fernandes CJ, Jardim CV, Hovnanian A, Hoette S, Morinaga LK, Souza R. Schistosomiasis and pulmonary hypertension. *Expert Rev Respir Med.* 2011;5(5):675-81.
18. Julio Cesar Fernandes C, Piloto B, Castro M, Gavilanes Oleas F, Leonidas Alves J, Jr., Felipe Lopes Prada L, et al. Survival of schistosomiasis-associated pulmonary arterial hypertension in the modern management era. *Eur Respir J.* 2018; 51(6).
19. Gavilanes F, Fernandes CJ, Souza R. Pulmonary arterial hypertension in schistosomiasis. *Curr Opin Pulm Med.* 2016;22(5):408-14.
20. Alves JL, Jr., Oleas FG, Souza R. Pulmonary Hypertension: Definition, Classification, and Diagnosis. *Semin Respir Crit Care Med.* 2017;38(5):561-70.
21. Palazzini M, Dardi F, Manes A, Bacchi Reggiani ML, Gotti E, Rinaldi A, et al. Pulmonary hypertension due to left heart disease: analysis of survival according to the haemodynamic classification of the 2015 ESC/ERS guidelines and insights for future changes. *Eur J Heart Fail.* 2018;20(2):248-55.
22. Vachiéry J-L, Tedford RJ, Rosenkranz S, Palazzini M, Lang I, Guazzi M, et al. Pulmonary hypertension due to left heart disease. *Eur Respir J* 2019;53(1).
23. Hoepfer MM, Humbert M, Souza R, Idrees M, Kawut SM, Sliwa-Hahnle K, et al. A global view of pulmonary hypertension. *Lancet Respir Med.* 2016;4(4):306-22.
24. Kim NH, Delcroix M, Jenkins DP, Channick R, Darteville P, Jansa P, et al. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol.* 2013;62(25 Suppl):D92-9.

25. Romberg H. Catalog von 5634 sternern für die epoche 1875. 0 aus den beobachtungen am pulkowaer meridiankreise während der jahre 1874-1880. St-Petersbourg: Impr de l'Académie Impériale Des Sciences 1891:1.
26. Wood P. Pulmonary hypertension. *Br Med Bull* 1952;8:348-53.
27. WHO. Primary pulmonary hypertension. Geneva, Switzerland: World Health Organization, 1973: 15-7.
28. Humbert M, Kovacs G, Hoeper MM, et al. 2022 ESC/ERS guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. *Eur Heart J* 2022;43:3618-731.
29. Barst RJ, Rubin LJ, Long WA, et al. A comparison of continuous intravenous epoprostenol (prostacyclin) with conventional therapy for primary pulmonary hypertension. *N Engl J Med* 1996;334:296-301.
30. Badesch DB, Tapson VF, McGoon MD, et al. Continuous intravenous epoprostenol for pulmonary hypertension due to the scleroderma spectrum of disease. A randomized, controlled trial. *Ann Intern Med* 2000;132:425-34.
31. Yaghi S, Novikov A, Trandafirescu T. Clinical update on pulmonary hypertension. *J Investig Med* 2020;68:821-7.
32. Chang KY, Duval S, Badesch DB, et al. Mortality in pulmonary arterial hypertension in the modern era: early insights from the pulmonary hypertension association registry. *J Am Heart Assoc* 2022;11:e024969.
33. Hoeper MM, Kramer T, Pan Z, et al. Mortality in pulmonary arterial hypertension: prediction by the 2015 European pulmonary hypertension guidelines risk stratification model. *Eur Respir J* 2017;50:1700740.
34. Benza RL, Miller DP, Barst RJ, et al. An evaluation of long-term survival from time of diagnosis in pulmonary arterial hypertension from the reveal registry. *Chest* 2012;142:448-56.
35. Christie JD, Edwards LB, Kucheryavaya AY, et al. The registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: twenty-seventh official adult lung and heart-lung transplant report -- 2010. *J Heart Lung Transplant* 2010;29:1104-18.
36. Gall H, Felix JF, Schneck FK, et al. The giessen pulmonary hypertension registry: survival in pulmonary hypertension subgroups. *J Heart Lung Transplant* 2017;36:957-67.
37. Hemnes AR, Leopold JA, Radeva MK, et al. Clinical characteristics and transplant-free survival across the spectrum of pulmonary vascular disease. *J Am Coll Cardiol* 2022;80:697-718.
38. Humbert M, Sitbon O, Chaouat A, et al. Pulmonary arterial hypertension in France: results from a national registry. *Am J Respir Crit Care Med* 2006; 173: 1023-30.
39. Hoeper MM, Huscher D, Ghofrani HA, et al. Elderly patients diagnosed with idiopathic pulmonary arterial hypertension: results from the COMPERA registry. *Int J Cardiol* 2013; 168: 871-80.
40. Rich S, Haworth SG, Hassoun PM, Yacoub MH. Pulmonary hypertension: the unaddressed global health burden. *Lancet Respir Med* 2018; 6: 577-9.

41. Wu W, He J, Shao X. Incidence and mortality trend of congenital heart disease at the global, regional, and national level, 1990–2017. *Medicine (Baltimore)* 2020; 99(23): e20593.
42. Hoepfer MM, Humbert M, Souza R, et al. A global view of pulmonary hypertension. *Lancet Respir Med* 2016; 4: 306-22.
43. Gorter TM, Hoendermis ES, van Veldhuisen DJ, et al. Right ventricular dysfunction in heart failure with preserved ejection fraction: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Heart Fail* 2016; 18: 1472-87.
44. Miller WL, Grill DE, Borlaug BA. Clinical features, hemodynamics, and outcomes of pulmonary hypertension due to chronic heart failure with reduced ejection fraction: pulmonary hypertension and heart failure. *JACC Heart Fail* 2013; 1: 290-9.
45. Moore LG, Niermeyer S, Zamudio S. Human adaptation to high altitude: regional and life-cycle perspectives. *Am J Phys Anthropol* 1998; 107: Suppl 27: 25-64.
46. Deol AK, Fleming FM, Calvo-Urbano B, et al. Schistosomiasis — assessing progress toward the 2020 and 2025 global goals. *N Engl J Med* 2019; 381: 2519-28.
47. GBD 2017 HIV collaborators. Global, regional, and national incidence, prevalence, and mortality of HIV, 1980–2017, and forecasts to 2030, for 195 countries and territories: a systematic analysis for the Global Burden of Diseases, Injuries, and Risk Factors Study 2017. *Lancet HIV* 2019; 6(12): e831-e859.
48. Sikirica M, Iorga SR, Bancroft T, Potash J. The economic burden of pulmonary arterial hypertension (PAH) in the US on payers and patients. *BMC Health Serv Res* 2014; 14: 676.
49. Wagenvoort CA. The pathology of primary pulmonary hypertension. *J Pathol* 1970; 101: Pi.
50. Price LC, Wort SJ, Perros F, et al. Inflammation in pulmonary arterial hypertension. *Chest* 2012; 141: 210-21.
51. Launay D, Sobanski V, Hachulla E, Humbert M. Pulmonary hypertension in systemic sclerosis: different phenotypes. *Eur Respir Rev* 2017; 26: 170056.
52. Gerges C, Gerges M, Friewald R, et al. Microvascular disease in chronic thromboembolic pulmonary hypertension: hemodynamic phenotyping and histomorphometric assessment. *Circulation* 2020; 141: 376-86.
53. Fayyaz AU, Edwards WD, Maleszewski JJ, et al. Global pulmonary vascular remodeling in pulmonary hypertension associated with heart failure and preserved or reduced ejection fraction. *Circulation* 2018; 137: 1796-810.
54. Budhiraja R, Tuder RM, Hassoun PM. Endothelial dysfunction in pulmonary hypertension. *Circulation* 2004; 109: 159-65.
55. Galambos C, Sims-Lucas S, Abman SH, Cool CD. Intrapulmonary bronchopulmonary anastomoses and plexiform lesions in idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 2016; 193: 574-6.

56. Perros F, Dorfmueller P, Montani D, et al. Pulmonary lymphoid neogenesis in idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 2012; 185: 311-21.
57. Soon E, Holmes AM, Treacy CM, et al. Elevated levels of inflammatory cytokines predict survival in idiopathic and familial pulmonary arterial hypertension. *Circulation* 2010; 122: 920-7.
58. Hassoun PM, Mouthon L, Barberà JA, et al. Inflammation, growth factors, and pulmonary vascular remodeling. *J Am Coll Cardiol* 2009; 54: Suppl 1: S10-S19.
59. Vonk Noordegraaf A, Chin KM, Haddad F, et al. Pathophysiology of the right ventricle and of the pulmonary circulation in pulmonary hypertension: an update. *Eur Respir J* 2019; 53: 1801900.
60. Ryan JJ, Archer SL. The right ventricle in pulmonary arterial hypertension: disorders of metabolism, angiogenesis and adrenergic signaling in right ventricular failure. *Circ Res* 2014; 115: 176-88.
61. Vanderpool RR, Pinsky MR, Naeije R, et al. RV-pulmonary arterial coupling predicts outcome in patients referred for pulmonary hypertension. *Heart* 2015; 101: 37- 43.
62. Trip P, Kind T, van de Veerdonk MC, et al. Accurate assessment of load-independent right ventricular systolic function in patients with pulmonary hypertension. *J Heart Lung Transplant* 2013; 32: 50-5.
63. Sanz J, Kariisa M, Dellegrottaglie S, et al. Evaluation of pulmonary artery stiffness in pulmonary hypertension with cardiac magnetic resonance. *JACC Cardiovasc Imaging* 2009; 2: 286-95.
64. Nie L, Li J, Zhang S, et al. Correlation between right ventricular-pulmonary artery coupling and the prognosis of patients with pulmonary arterial hypertension. *Medicine (Baltimore)* 2019; 98(40): e17369.
65. Lahm T, Douglas IS, Archer SL, et al. Assessment of right ventricular function in the research setting: knowledge gaps and pathways forward. An official American Thoracic Society research statement. *Am J Respir Crit Care Med* 2018; 198(4): e15-e43.
66. Kawut SM, Lima JAC, Barr RG, et al. Sex and race differences in right ventricular structure and function: the multiethnic study of atherosclerosis-right ventricle study. *Circulation* 2011; 123: 2542- 51.
67. Ventetuolo CE, Ouyang P, Bluemke DA, et al. Sex hormones are associated with right ventricular structure and function: the MESA-right ventricle study. *Am J Respir Crit Care Med* 2011; 183: 659-67.
68. Jacobs W, van de Veerdonk MC, Trip P, et al. The right ventricle explains sex differences in survival in idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Chest* 2014; 145: 1230-6.
69. Rain S, da Silva Goncalves Bos D, Handoko ML, et al. Protein changes contributing to right ventricular cardiomyocyte diastolic dysfunction in pulmonary arterial hypertension. *J Am Heart Assoc* 2014; 3(3): e000716.

70. Hsu S, Kokkonen-Simon KM, Kirk JA, et al. Right ventricular myofilament functional differences in humans with systemic sclerosis-associated versus idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Circulation* 2018; 137: 2360-70.
71. Trembath RC, Thomson JR, Machado RD, et al. Clinical and molecular genetic features of pulmonary hypertension in patients with hereditary hemorrhagic telangiectasia. *N Engl J Med* 2001; 345: 325- 34.
72. Harrison RE, Berger R, Haworth SG, et al. Transforming growth factor-beta receptor mutations and pulmonary arterial hypertension in childhood. *Circulation* 2005; 111: 435-41.
73. Nasim MT, Ogo T, Ahmed M, et al. Molecular genetic characterization of SMAD signaling molecules in pulmonary arterial hypertension. *Hum Mutat* 2011; 32: 1385-9.
74. Gräf S, Haimel M, Bleda M, et al. Identification of rare sequence variation underlying heritable pulmonary arterial hypertension. *Nat Commun* 2018; 9: 1416.
75. Austin ED, Ma L, LeDuc C, et al. Whole exome sequencing to identify a novel gene (caveolin-1) associated with human pulmonary arterial hypertension. *Circ Cardiovasc Genet* 2012; 5: 336-43.
76. Ma L, Roman-Campos D, Austin ED, et al. A novel channelopathy in pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med* 2013; 369: 351-61.
77. Kerstjens-Frederikse WS, Bongers EMHF, Roofthoof MTR, et al. TBX4 mutations (small patella syndrome) are associated with childhood-onset pulmonary arterial hypertension. *J Med Genet* 2013; 50: 500-6.
78. Zhu N, Welch CL, Wang J, et al. Rare variants in SOX17 are associated with pulmonary arterial hypertension with congenital heart disease. *Genome Med* 2018; 10: 56.
79. Best DH, Sumner KL, Austin ED, et al. EIF2AK4 mutations in pulmonary capillary hemangiomas. *Chest* 2014; 145: 231-6.
80. Eyries M, Montani D, Girerd B, et al. EIF2AK4 mutations cause pulmonary veno-occlusive disease, a recessive form of pulmonary hypertension. *Nat Genet* 2014; 46: 65-9.
81. Potus F, Pauculo MW, Cook EK, et al. Novel mutations and decreased expression of the epigenetic regulator TET2 in pulmonary arterial hypertension. *Circulation* 2020; 141: 1986-2000.
82. Spiekerkoetter E, Tian X, Cai J, et al. FK506 activates BMPR2, rescues endothelial dysfunction, and reverses pulmonary hypertension. *J Clin Invest* 2013; 123: 3600- 13.
83. Long L, Ormiston ML, Yang X, et al. Selective enhancement of endothelial BMPR-II with BMP9 reverses pulmonary arterial hypertension. *Nat Med* 2015; 21: 777-85.
84. Morrell NW, Aldred MA, Chung WK, et al. Genetics and genomics of pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J* 2019; 53: 1801899.
85. Zhu N, Swietlik EM, Welch CL, et al. Rare variant analysis of 4241 pulmonary arterial hypertension cases from an international consortium

- implicates FBLN2, PDGFD, and rare de novo variants in PAH. *Genome Med* 2021; 13: 80.
86. Hemnes AR, Beck GJ, Newman JH, et al. PVDOMICS: a multi-center study to improve understanding of pulmonary vascular disease through phenomics. *Circ Res* 2017; 121: 1136-9.
87. Galie N, Humbert M, Vachiery JL, et al. 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 2015; 46: 903–975.
88. Morrell NW, Aldred MA, Chung WK, et al. Genetics and genomics of pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J* 2019; 53: 1801899.
89. Stadler S, Mergenthaler N, Lange TJ. The prognostic value of DLCO and pulmonary blood flow in patients with pulmonary hypertension. *Pulm Circ* 2019; 9: 2045894019894531.
90. Forssmann W. Die Sondierung des rechten Herzens [Probing of the right heart]. *Klin Wochenschr* 1929; 8:2085–2087.
91. Hassoun PM. Pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med* 2021; 385: 2361–2376.
92. Hoepfer MM, Lee SH, Voswinckel R, et al. Complications of right heart catheterization procedures in patients with pulmonary hypertension in experienced centers. *J Am Coll Cardiol* 2006; 48: 2546–2552.
93. Kubiak GM, Ciarka A, Binińska M, et al. Right heart catheterization – background, physiological basics, and clinical implications. *J Clin Med* 2019; 8: 1331.
94. Rosenkranz S, Preston IR. Right heart catheterisation: best practice and pitfalls in pulmonary hypertension. *Eur Respir Rev* 2015; 24: 642–652.
95. Sitbon O, Humbert M, Jaïs X, et al. Long-term response to calcium channel blockers in idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Circulation* 2005; 111: 3105–3111.
96. Kiely DG, Lawrie A, Humbert M. Screening strategies for pulmonary arterial hypertension. *Eur Heart J Suppl* 2019; 21: Suppl. K, K9–K20.
97. Coghlan JG, Denton CP, Grünig E, et al. Evidence-based detection of pulmonary arterial hypertension in systemic sclerosis: the DETECT study. *Ann Rheum Dis* 2014; 73: 1340–1349.
98. Benza RL, Farber HW, Selej M, et al. Assessing risk in pulmonary arterial hypertension: what we know, what we don't. *Eur Respir J* 2017; 50: 1701353.
99. Benza RL, Gomberg-Maitland M, Elliott CG, et al. Predicting survival in patients with pulmonary arterial hypertension: the REVEAL risk score calculator 2.0 and comparison with ESC/ERS-based risk assessment strategies. *Chest* 2019; 156: 323–337.
100. Galie N, Channick RN, Frantz RP, et al. Risk stratification and medical therapy of pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J* 2019; 53: 1801889.
101. Benza RL, Gomberg-Maitland M, Miller DP, et al. The REVEAL registry risk score calculator in patients newly diagnosed with pulmonary arterial hypertension. *Chest* 2012; 141: 354–362.

102. Cogswell R, Pritzker M, De Marco T. Performance of the REVEAL pulmonary arterial hypertension prediction model using non-invasive and routinely measured parameters. *J Heart Lung Transplant* 2014; 33: 382–387.
103. Benza RL, Kanwar MK, Raina A, et al. Development and validation of an abridged version of the REVEAL 2.0 risk score calculator, REVEAL Lite 2, for use in patients with pulmonary arterial hypertension. *Chest* 2021; 159:337–346.
104. Kanwar MK, Gomberg-Maitland M, Hoeper M, et al. Risk stratification in pulmonary arterial hypertension using Bayesian analysis. *Eur Respir J* 2020; 56: 2000008.
105. Hoette S, Jardim C, Souza R. Diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: an update. *J Bras Pneumol*. 2010;36(6):795-811.
106. Alves JL, Jr., Oleas FG, Souza R. Pulmonary Hypertension: Definition, Classification, and Diagnosis. *Semin Respir Crit Care Med*. 2017;38(5):561-70.
107. Rich S, Kaufmann E, Levy PS. The effect of high doses of calcium-channel blockers on survival in primary pulmonary hypertension. *N Engl J Med*. 1992;327(2):76-81.
108. de Carvalho AC, Hovnanian AL, Fernandes CJ, Lapa M, Jardim C, Souza R. Tadalafil as treatment for idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Arq Bras Cardiol*. 2006;87(5):e195-7.
109. Alves JL, Jr., Gavilanes F, Jardim C, Fernandes CJ, Morinaga LT, Dias B, et al. Pulmonary arterial hypertension in the southern hemisphere: results from a registry of incident Brazilian cases. *Chest*. 2015;147(2):495-501.
110. Barst RJ, Rubin LJ, Long WA, McGoon MD, Rich S, Badesch DB, et al. A comparison of continuous intravenous epoprostenol (prostacyclin) with conventional therapy for primary pulmonary hypertension. *N Engl J Med*. 1996;334(5):296-301.
111. Jardim C, Fernandes CJ, Souza R. Goal-oriented treatment of pulmonary arterial hypertension. *Curr Opin Pulm Med*. 2014;20(5):409-13.
112. Dos Santos Fernandes CJC, Humbert M, Souza R. Challenging the concept of adding more drugs in pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J*. 2017;50(3).
113. Seger W, Adir Y, Barbera JA, Champion H, Coghlan JG, Cottin V, et al. Pulmonary hypertension in chronic lung diseases. *J Am Coll Cardiol*. 2013;62(25 Suppl):D109-16.
114. Kovacs G, Agusti A, Barbera JA, Celli B, Criner G, Humbert M, et al. Pulmonary Vascular Involvement in COPD - Is There a Pulmonary Vascular Phenotype? *Am J Respir Crit Care Med*. 2018.
115. Delcroix M, Lang I, Pepke-Zaba J, Jansa P, D'Armini AM, Snijder R, et al. Long-Term Outcome of Patients With Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension: Results From an International Prospective Registry. *Circulation*. 2016;133(9):859-71.
116. Stasch JP, Evgenov OV. Soluble guanylate cyclase stimulators in pulmonary hypertension. *Handb Exp Pharmacol*. 2013;218:279-313.

117. Ghofrani HA, Simonneau G, D'Armini AM, Fedullo P, Howard LS, Jais X, et al. Macitentan for the treatment of inoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension (MERIT-1): results from the multicentre, phase 2, randomised, double-blind, placebo-controlled study. *Lancet Respir Med*. 2017;5(10):785-94.
118. Fukui S, Ogo T, Morita Y, Tsuji A, Tateishi E, Ozaki K, et al. Right ventricular reverse remodelling after balloon pulmonary angioplasty. *Eur Respir J*. 2014;43(5):1394-402.
119. Fernandes CJ, Jardim C, Carvalho LA, Farias AQ, Filho MT, Souza R. Clinical response to sildenafil in pulmonary hypertension associated with Gaucher disease. *J Inherit Metab Dis*. 2005;28(4):603-5.
120. Sweatt AJ, Hedlin HK, Balasubramanian V, et al. Discovery of distinct immune phenotypes using machine learning in pulmonary arterial hypertension. *Circ Res* 2019; 124: 904-19.
121. Swift AJ, Lu H, Uthoff J, et al. A machine learning cardiac magnetic resonance approach to extract disease features and automate pulmonary arterial hypertension diagnosis. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2021; 22: 236-45.
122. Rhodes CJ, Wharton J, Ghataorhe P, et al. Plasma proteome analysis in patients with pulmonary arterial hypertension: an observational cohort study. *Lancet Respir Med* 2017; 5: 717-26.
123. Zamanian RT, Badesch D, Chung L, et al. Safety and efficacy of B-cell depletion with rituximab for the treatment of systemic sclerosis-associated pulmonary arterial hypertension: a multicenter, double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2021; 204: 209-21.
124. Hoeper MM, Barst RJ, Bourge RC, et al. Imatinib mesylate as add-on therapy for pulmonary arterial hypertension: results of the randomized IMPRES study. *Circulation* 2013; 127: 1128-38.
125. Spiekerkoetter E, Sung YK, Sudheendra D, et al. Randomised placebo-controlled safety and tolerability trial of FK506 (tacrolimus) for pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J* 2017; 50: 1602449.
126. Humbert M, McLaughlin V, Gibbs JSR, et al. Sotatercept for the treatment of pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med* 2021; 384: 1204-15.

CAPÍTULO 15

ABORDAGEM MULTIDISCIPLINAR DO EDEMA PULMONAR CARDIOGÊNICO: ESTRATÉGIAS INTEGRADAS PARA MELHORAR OS RESULTADOS CLÍNICOS

Bruno Max Borguezan;
Carlos Alberto Ferreira;
Nicolli da Mota Mossini Furtado;
Claudia Gomes Domingues Barcelos;
João Batista Cherene Junior;
Maicon Lima Antonio;
Tecla Maria de Castro Rangel Tenório;
Vinicius Issa Rizk Furlan;
Deivison Thiago Aquino Freitas.

RESUMO

O edema pulmonar cardiogênico (EPC) é uma complicação grave de insuficiência cardíaca (IC) aguda que resulta do acúmulo de líquido nos espaços alveolares e intersticiais dos pulmões, devido ao aumento da pressão hidrostática capilar. Essa condição clínica é frequentemente desencadeada por um aumento súbito da pré-carga ventricular esquerda, levando a uma congestão pulmonar aguda. Os principais sintomas do EPC incluem dispneia grave, ortopneia, tosse produtiva, taquipneia e, em casos graves, cianose e hipoxemia. O diagnóstico é baseado em achados clínicos, exames de imagem, como radiografia de tórax e ecocardiografia, e biomarcadores cardíacos, como o peptídeo natriurético tipo B (BNP). Seu tratamento inicial se concentra na estabilização do paciente e na redução da congestão pulmonar e do volume intravascular. Isso geralmente envolve oxigenoterapia, diuréticos intravenosos, vasodilatadores e, em casos graves, suporte ventilatório não invasivo ou intubação e ventilação mecânica. A prevenção de recorrências é fundamental e envolve o manejo cuidadoso da IC subjacente, otimização da terapia medicamentosa, restrição de sódio na dieta e monitoramento regular dos sinais e sintomas de sobrecarga de fluidos. Portanto, trata-se de uma emergência médica com alto risco de morbidade e mortalidade. Uma abordagem rápida e eficaz é essencial para estabilizar o paciente, aliviar a congestão pulmonar e prevenir complicações a longo prazo. O manejo multidisciplinar e a educação do paciente são componentes-chave para melhorar os resultados clínicos e a qualidade de vida dos indivíduos afetados.

Palavras-chave: Edema pulmonar. Insuficiência cardíaca. Dispneia. Pressão capilar pulmonar. Vasodilatadores

1. DEFINIÇÃO

Potencialmente fatal, o edema pulmonar cardiogênico (EPC) é uma condição que gera comprometimento das trocas gasosas e insuficiência respiratória aguda (IRA) associada à alta mortalidade. Sem diagnóstico e tratamento imediatos, uma forma grave pode se desenvolver rapidamente, resultando em hipóxia grave^{1,2}. O prognóstico depende principalmente das condições médicas subjacentes, mas geralmente os pacientes acometidos têm um prognóstico ruim, com uma taxa de mortalidade intra-hospitalar de 15 a 20%, de sobrevivência de 50% após um ano e de mortalidade de 85% em 6 anos de acompanhamento^{3,4}.

O EPC é definido como edema pulmonar causado pelo acúmulo excessivo de líquido nos espaços intersticiais e alveolares do pulmão, decorrente do aumento da pressão hidrostática capilar secundária à elevação da pressão venosa pulmonar, resultante de pressões elevadas de enchimento cardíaco⁵. Todas as doenças cardíacas que contribuem para o aumento da pressão no lado esquerdo do coração podem causar ECP⁶. Porém, existem várias condições clínicas de origem não cardiológica – incluindo sobrecarga primária de fluidos, hipertensão grave e doença renal grave – capazes de contribuir para a manifestação do EPC, causando pressões de enchimento cardíaca elevadas sem doença cardíaca⁷.

Também conhecido como síndrome do desconforto respiratório agudo (SDRA), o edema agudo pulmonar (EAP) não-cardiogênico é uma forma distinta de edema pulmonar, causado pelo aumento da permeabilidade do endotélio pulmonar sem pressão hidrostática capilar elevada. Sua causa mais frequente é a lesão pulmonar direta, a exemplo da pneumonia, ou indireta, como a sepse. O aumento da permeabilidade alvéolo-capilar também pode ocorrer na EPC, especialmente em alguns pacientes com aumentos abruptos e graves na pressão capilar pulmonar⁸. Essa disfunção de barreira associada foi definida como falha por estresse, podendo levar a mais formação de edema⁹.

A rápida identificação da insuficiência cardíaca (IC) específica é importante para estabelecer a terapia apropriada. Os diuréticos são considerados a base do tratamento da EPC, e a ventilação não invasiva (VNI) deve ser considerada em um estágio inicial^{10,11}. Vasodilatadores também podem ser necessários para reduzir as pressões de enchimento elevadas e/ou pós-carga do ventrículo esquerdo (VE). Pacientes com sintomas persistentes também podem se beneficiar de abordagens adicionais, incluindo beta-agonistas e pentoxifilina, potencialmente eficazes em pacientes com insuficiência por estresse⁹. Níveis séricos elevados de proteína B do surfactante podem ser usados para identificar pacientes com EPC com danos de barreira associados¹².

2. FISIOPATOLOGIA

O edema pulmonar (EP) se refere ao acúmulo excessivo de líquido nos espaços intersticiais e alveolares dos pulmões devido a um desequilíbrio entre as “forças de Starling”, um aumento da permeabilidade da barreira alvéolo-capilar ou um bloqueio do sistema linfático de drenagem. O equilíbrio de fluidos entre o interstício e o leito vascular no pulmão, como em outras microcirculações, é determinado pela equação de Starling, que prevê o fluxo líquido de líquido através de uma membrana⁶.

Em circunstâncias normais, a pressão hidrostática capilar pulmonar varia de 6 a 13 mmHg, enquanto a pressão oncótica – determinada pelas proteínas do plasma humano – apresenta um valor médio normal de 21,1 mmHg em indivíduos com menos de 50 anos e significativamente menor, de 19,7 mmHg em pessoas entre 70 e 89 anos. Um aumento inicial na quantidade de líquido que se desloca dos capilares pulmonares para os espaços intersticiais pode ser equilibrado pelo sistema linfático⁶.

Em um pulmão saudável, o epitélio alveolar é a barreira estanque que impede a passagem de água, eletrólitos e solutos hidrofílicos para os espaços aéreos. Da mesma forma, o endotélio capilar constitui uma barreira semipermeável à troca de fluidos. Para evitar o acúmulo de líquido nos pulmões, as células epiteliais alveolares transferem íons sódio (Na) e cloreto (Cl) e por meio de canais catiônicos seletivos de sódio e canais cicláveis sem nucleotídeos, as células epiteliais alveolares Tipo I e Tipo II absorvem íons Na, que são expelidos pela membrana basolateral por uma Na/K-ATPase dependente de energia. O transporte vetorial de íons Na e o movimento de íons Cl levam à reabsorção de líquido nos pulmões normais e danificados^{13,14}.

O estresse pulmonar – decorrente de dano direto ou mediado por espécies reativas de oxigênio e nitrogênio (ERON) – é capaz de modular a atividade desses canais. Na realidade, lesão oxidante é uma possível etiologia da permeabilidade alveolar às proteínas plasmáticas. Nesse caso, os ERON podem modificar ou danificar os canais epiteliais de sódio, alterando o equilíbrio hídrico¹⁴⁻¹⁶. Em pacientes com EPC, um aumento na pressão venosa pulmonar e no átrio esquerdo (AE), que ocorre mais frequentemente a partir de uma pressão de enchimento elevada do VE, causa o aumento da pressão hidrostática nos capilares pulmonares. Segundo a equação de Starling, a pressão deve ser maior do que o valor normal da pressão coloidosmótica plasmática para que ocorra edema^{12,17,18}.

A capacidade funcional do sistema linfático para remover o líquido extra varia entre pacientes e de acordo com a gravidade da doença. Essas características influenciam a taxa de acúmulo de líquido pulmonar em uma determinada elevação da pressão capilar pulmonar. Um aumento agudo na pressão capilar arterial pulmonar pode elevar a filtração de fluidos para o interstício pulmonar. A remoção linfática, não entanto, não aumenta de forma correspondente. Como resultado, pode ocorrer edema pulmonar com pressões capilares pulmonares baixas. Por outro lado, na presença de

pressão AE cronicamente elevada, a taxa de remoção linfática pode chegar a 200 mL/h, o que protege os pulmões do EPC. Nesse caso, os pacientes não desenvolvem EPC até que pressões capilares pulmonares significativamente mais altas sejam registradas¹⁹.

A causa mais comum de desconforto respiratório agudo (SDRA) – ou edema agudo pulmonar (EAP) não-cardiogênico – é caracterizada pela presença de lesão da barreira alvéolo-capilar na ausência de pressões capilares pulmonares elevadas. É causada por lesões pulmonares diretas, como, por exemplo, pneumonia ou indiretas, incluindo sepse. Outras condições que podem causar SDRA envolvem diminuição da pressão oncótica do plasma, causada por hipoalbuminemia; aumento da negatividade da pressão intersticial, como remoção rápida de pneumotórax, e insuficiência linfática, incluindo carcinomatose linfangítica, linfangite fibrosante ou transplante de pulmão. A hipoalbuminemia ocorre em diversas doenças, incluindo má absorção e desnutrição, doença renal, onde a perda de albumina ocorre através do glomérulo – por exemplo, síndrome nefrótica –, ou doenças hepáticas, onde há síntese inadequada de albumina⁹.

Embora o EPC geralmente ocorra na ausência de alteração na permeabilidade da barreira alvéolo-capilar, a permeabilidade da parede capilar também pode ser afetada²⁰. Um aumento repentino na pressão hidrostática capilar pulmonar – ou seja, edema pulmonar instantâneo – pode causar danos mecânicos na barreira alvéolo-capilar por meio de um processo conhecido como falha por estresse⁸. A estenose da artéria renal, especialmente quando bilateral, foi identificada como uma causa comum de edema pulmonar repentino⁷. Em caso de falha por tensão, tanto as pressões hidrostáticas quanto o aumento da permeabilidade aumentam a transferência de fluido para os espaços alveolares. A inflamação associada à falha por estresse, por sua vez, pode causar alterações no surfactante^{7,8,21}.

Como resultado, há um aumento na permeabilidade, devido à perda do contato célula a célula mediado por junções estreitas, alterações na matriz extracelular (MEC) e disfunção do surfactante. Essa lesão tecidual aguda também é caracterizada pela superativação de leucócitos e plaquetas e uma resposta inflamatória desregulada com nível aumentado de fator de necrose tumoral alfa (TNF-alfa), sintetizado por macrófagos, células endoteliais e células epiteliais alveolares Tipo II^{22,23}. Além disso, em pacientes com ECP associada à falha por estresse, os níveis de proteína surfactante no soro podem estar elevados¹².

Outro aspecto importante que deve ser considerado é a regulação negativa dos canais epiteliais de sódio (ENaC) devido à hipóxia e hipercapnia^{24,25}. A necrose celular e o acúmulo de líquidos também podem desencadear uma resposta inflamatória. Fatores celulares pró-apoptóticos, incluindo Bax, Caspase-3 e p53, são ativados no pulmão juntamente com alterações apoptóticas, como pode ser observado no lavado broncoalveolar (LBA)^{26,27}. Outro mecanismo importante, subjacente ao edema pulmonar, é a ativação da via pró-apoptótica Fas/FasL. Foi demonstrado que o bloqueio da

ativação dessa via pode reduzir o dano alveolar e a formação de edema pulmonar^{28,29}.

Vários estudos mostram que as citocinas, incluindo interleucina (IL) - 1 β , IL-8 e TNF- α , estão envolvidas na lesão alveolar e na redução da depuração do líquido alveolar (AFC). Porém, mais estudos são necessários para investigar a fisiopatologia da lesão mecânica da barreira alvéolo-capilar, o que pode contribuir para o desenvolvimento e manutenção do edema pulmonar em alguns pacientes com EPC. O edema pulmonar leva à deterioração progressiva das trocas gasosas alveolares e à insuficiência respiratória. A fisiopatologia da insuficiência respiratória inclui aumento da água extravascular pulmonar, redução da complacência pulmonar e aumento da resistência das vias aéreas. Esses eventos resultam em aumento da respiração laboral. Além disso, também provocam alterações na relação ventilação-perfusão e no shunt intrapulmonar, que levam à hipoxemia arterial. O aumento do trabalho respiratório pode induzir uma respiração rápida e superficial, levando à hipercapnia³⁰⁻³².

3. ETIOLOGIA

Pacientes com EPC representam uma população heterogênea, sendo a doença mais comumente relacionada à disfunção cardíaca esquerda. Porém, uma série de outras condições podem promover seu desenvolvimento, causando, conseqüentemente, pressões de enchimento cardíaca elevadas mesmo sem doença cardíaca. Eles incluem sobrecarga hídrica primária, hipertensão grave – particularmente hipertensão renovascular – e doença renal grave. Em pacientes com insuficiência renal dependente de hemodiálise, a EPC é considerada resultado do não cumprimento de restrições alimentares ou de sessões de hemodiálise. A disfunção cardíaca esquerda que resulta em EPC inclui as seguintes condições³³:

1. insuficiência cardíaca sistólica;
2. insuficiência cardíaca diastólica;
3. insuficiência cardíaca relacionada à doença valvar do lado esquerdo;
- e
4. insuficiência cardíaca relacionada a arritmias.

Cerca de 50% dos pacientes hospitalizados por insuficiência cardíaca (IC) são caracterizados por uma fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE) preservada (FEVE >50%), enquanto os demais apresentam IC com fração de ejeção reduzida (FEVE \leq 40%) ou IC com fração de ejeção intermediária (FEVE 41 a 50%). A IC sistólica é caracterizada por redução da FEVE. As causas comuns de FEVE reduzida incluem doença arterial coronariana, hipertensão de longa data, cardiomiopatia dilatada idiopática, miocardite viral, doença cardíaca valvular progressiva – ou seja, regurgitação aórtica e mitral, estenose aórtica –, cardiomiopatia de takotsubo e toxinas como álcool, cocaína e agentes quimioterápicos³³.

Os efeitos cardiotoxícos das antraciclina não são completamente compreendidos. A teoria mais aceita é a formação de complexos antraciclina-ferro, que estimulam a formação de radicais livres. A patogênese da cardiotoxicidade do trastuzumabe parece estar relacionada ao bloqueio dos sinais do receptor 2 do fator de crescimento epidérmico humano (HER2) nos miócitos cardíacos, que são essenciais para o reparo dos miócitos cardíacos. A cisplatina pode causar hipertensão arterial grave, capaz de desencadear problemas cardíacos. A disfunção diastólica, por sua vez, se refere ao aumento da rigidez ventricular e ao comprometimento do relaxamento, impedindo o enchimento ventricular durante a diástole. Com a diminuição da complacência, é necessária uma pressão diastólica elevada para atingir um volume sistólico semelhante. A FEVE é frequentemente preservada. Apesar da contratilidade normal do VE, o débito cardíaco pode estar reduzido³⁴.

As causas mais comuns de disfunção diastólica são as doenças crônicas, como hipertensão e hipertrofia ventricular esquerda. Outras causas incluem cardiomiopatia hipertrófica e doenças infiltrativas – sarcoidose e amiloidose. Anormalidades diastólicas também podem ser provocadas por pericardite constrictiva e tamponamento. A isquemia miocárdica é capaz de piorar agudamente a disfunção diastólica, resultando em disfunção sistólica. Com mecanismo semelhante, a contusão miocárdica induz disfunção sistólica e diastólica³⁴.

As doenças valvares do lado esquerdo que podem causar EPC incluem estenose e regurgitação. A estenose aórtica crítica resulta em obstrução crônica do fluxo de saída do VE associada à hipertrofia do VE, o que diminui a complacência ventricular e pode eventualmente gerar disfunção diastólica e sistólica. A obstrução crônica ao fluxo atrial decorrente da estenose mitral eleva a pressão atrial esquerda. Pacientes com estenose mitral leve ou moderada são frequentemente assintomáticos devido à lenta progressão da condição, o que permite a adaptação dos pacientes a esta patologia³⁴.

Porém, condições que causam elevação da frequência cardíaca e diminuição do tempo de enchimento diastólico, como exercício ou fibrilação atrial com resposta ventricular rápida, podem resultar em elevações abruptas das pressões atriais esquerdas e EPC. Tanto a insuficiência aórtica ou mitral crônica quanto a aguda causam sobrecarga de volume do VE, elevando a pressão diastólica final do VE e a pressão do AE, o que também pode resultar em EPC. A ruptura do septo ventricular pode causar EPC pelo mesmo mecanismo. As taquiarritmias, por sua vez, estimulam o desenvolvimento de EPC, enquanto a fibrilação atrial rápida e a taquicardia ventricular de início recente reduzem o tempo de enchimento diastólico do ECP, ocasionando uma possível elevação abrupta da pressão do AE³⁴.

Embora a maioria dos pacientes com EPC seja internada por causa do agravamento da IC crônica, outros apresentam IC pela primeira vez. A descompensação da IC crônica pode ocorrer sem a presença de fatores

precipitantes conhecidos, mas acontece mais frequentemente com a existência de um ou mais fatores. Vários fatores precipitantes podem coexistir e interagir entre si, estimulando ainda mais episódio de EPC³⁵.

4. MANIFESTAÇÕES E DIAGNÓSTICO

As apresentações clínicas da IC aguda descompensada podem ser classificadas com base na adequação da perfusão periférica – quente vs. frio – e na presença de congestão – seca vs. úmida –, auxiliando o prognóstico e facilitando o manejo clínico. Uma minoria de pacientes com IC aguda descompensada (menos de 20%) apresenta um perfil clínico frio e úmido, caracterizado por EPC associado a choque cardiogênico, o que representa risco maior de morte³⁶.

4.1 HISTÓRIA E EXAME FÍSICO

Muitos pacientes com IC crônica relatam que os sintomas pioraram progressivamente nos dias e semanas anteriores. Em um número pequeno de pacientes, um episódio de EPC pode ser a primeira apresentação de IC. As manifestações clínicas mais comuns são dispneia e sudorese profusa. A tosse é uma das principais queixas e pode ser um indício precoce de agravamento do EP. Expectoração rosada e espumosa pode estar presente em pacientes com doença grave. Outros sinais de hipoxemia grave podem incluir sintomas neurológicos como confusão, ansiedade e desorientação. A alteração do estado mental também pode ser causada pela hipercapnia³⁶.

Entre os achados físicos frequentes é possível destacar taquipneia, taquicardia e distensão venosa jugular. Os pacientes geralmente parecem ansiosos e manifestam sudorese com cianose dos lábios. A taquipneia ser associada ao uso de músculos respiratórios auxiliares. A ausculta dos pulmões, muitas vezes, revela estertores finos e crepitantes, mas também podem estar presentes sibilos. Os estertores são ouvidos, a princípio, nas bases e progredem para os ápices à medida que a condição piora³⁶.

A ausência de estertores não implica falta de elevação da pressão venosa pulmonar, enquanto a redução da entrada de ar nas bases pulmonares é, na maioria dos casos, provocada por derrame pleural, que costuma ser mais frequente na cavidade pleural direita do que na esquerda. Embora a ausculta cardíaca possa ser desafiadora em um cenário agudo, quando anormalidades valvares resultam em EPC, sopros podem ser audíveis. A ausculta de sopros, por sua vez, pode auxiliar no diagnóstico de valvopatias agudas que se manifestam com EPC³⁶.

A detecção inicial de hipóxia e a resposta do paciente à oxigenação adicional e outros tratamentos são identificadas por meio de oximetria de pulso antes do tratamento. A saturação de oxigênio no ar ambiente é geralmente inferior a 90%. A hipertensão está presente devido ao estado hiperadrenérgico. Mas, quando a pressão arterial está muito elevada, é mais provável que seja um fator importante que contribui para o edema pulmonar, e não a consequência da doença³⁷.

Caso a hipotensão prevaleça, isso pode indicar disfunção sistólica ventricular esquerda grave e o choque cardiogênico deve ser considerado. A baixa perfusão também é caracterizada por declínio na produção de urina, extremidades frias, palidez ou manchas na pele e diminuição do funcionamento cognitivo. As manchas na pele na apresentação são um preditor independente de um risco aumentado de mortalidade hospitalar. Hepatomegalia, refluxo hepatojugular, ascite e edema periférico são identificados em pacientes com insuficiência ventricular direita concomitante. Na IC crônica, normalmente coexistem edema periférico e pulmonar. O edema nas pernas é mais evidente em ambas as pernas, principalmente na região pré-tibial e tornozelos em pacientes ambulatoriais. Edema sacral e superior da coxa pode ser observado em pacientes acamados^{36,37}.

4.2 TESTES DIAGNÓSTICOS

O diagnóstico de EPC se baseia principalmente em sinais e sintomas, sendo apoiado por métodos de investigação. Nenhum teste definitivo está disponível para o diagnóstico da doença, mas clinicamente, testes simples e complexos podem ser utilizados para a busca do diagnóstico e a etiologia relacionada. Os testes iniciais correspondem a eletrocardiograma (ECG) de 12 derivações, radiografia de tórax, ultrassonografia pulmonar e exames laboratoriais, incluindo gasometria arterial (ABG) e enzimas cardíacas. O ecocardiograma à beira do leito é importante para determinar a etiologia do EPC, enquanto níveis de peptídeo natriurético cerebral (BNP) devem ser avaliados quando o diagnóstico de IC é incerto³⁷.

A ultrassonografia pulmonar transtorácica pode detectar EPC identificando linhas B, também conhecidas como “caudas de cometa”, que representam edema alvéolo-intersticial e são artefatos verticais de reverberação hiperecoica presentes da linha pleural até a parte inferior da tela^{36,38,39}. A extensão do edema está correlacionada com o número de linhas B, relacionado com água pulmonar extravascular e pressões de cunha⁴⁰, além de ser capaz de prever níveis de BNP superiores a 400 pg/mL e resultados adversos⁴¹. O exame também revela se há presença de derrame pleural e se a veia cava inferior colapsa, sinalizando sobrecarga de líquidos. Suas limitações, no entanto, incluem dependência técnica e especificidade limitada na identificação de edema pulmonar⁴².

Recomendada para avaliar a função sistólica e diastólica do VE em pacientes com IC crônica, a ecocardiografia, por sua vez, apresenta estratégias de manejo diferenciadas conforme o paciente – ou seja, no caso ou não tem da presença de IC com FEVE reduzida ($FEVE \leq 40\%$) vs. presença de IC com FEVE preservada. Também é recomendada para avaliar a função valvar e avaliar doença pericárdica. Além disso, novas anormalidades da contratilidade parietal podem sugerir infarto agudo do miocárdio⁴².

O BNP é um neuro-hormônio cardíaco secretado pelos ventrículos sob pressão e estresse aumentados. Trata-se de um dos mecanismos compensatórios do IC, que resulta na excreção renal de sódio e água e na redução da resistência vascular sistêmica. Estudos observacionais e ensaios clínicos demonstraram a importância do valor diagnóstico das medições do BNP na diferenciação da IC de outras causas pulmonares de dispneia⁴³, sendo os valores plasmáticos de BNP da maioria dos pacientes dispneicos com IC superiores a 400 pg/mL³⁵.

O teste é menos confiável em casos de níveis moderados de BNP – cerca de 200 a 400 pg/mL. Na realidade, muitas condições – como disfunção renal, sepse, doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC), embolia pulmonar e fibrilação atrial – aumentam significativamente os níveis de BNP. Por outro lado, níveis baixos de BNP (<100 pg/mL) geralmente excluem EPC, embora valores baixos sejam ocasionalmente encontrados em alguns pacientes com dispneia associada à IC³⁵.

O cateterismo arterial pulmonar usando um cateter de Swan-Ganz ajuda a diferenciar EPC de EPNC, registrando uma pressão capilar pulmonar (PCP) geralmente correspondente a >18 mmHg em EPC e a <18 mm Hg na EPNC. O uso rotineiro do cateter de Swan-Ganz em pacientes com EPC não é necessário. É recomendado apenas para pacientes com EPC com sintomas persistentes e/ou quando o diagnóstico é incerto^{44,45}.

4.2.1 Manifestações radiográficas comuns de edema pulmonar

A radiografia de tórax é necessária para a avaliação do edema pulmonar, auxiliando na diferenciação entre EPC e edema pulmonar não cardiogênico (EPNC). As características descritas nas radiografias de tórax têm apenas especificidade moderada (75 a 83%) e baixa sensibilidade (50 a 68%) no diagnóstico de EPC³⁸. Trata-se de um dos testes diagnósticos mais comumente realizados e demonstrou correlação com o status do volume, volume sanguíneo total e outros indicadores de insuficiência cardíaca⁴⁶⁻⁴⁹.

Uma das primeiras manifestações de edema pulmonar hidrostático na radiografia torácica é o aumento da largura do pedículo vascular, definido como o mediastino superior logo acima do arco aórtico, e a cefalização dos vasos pulmonares. A cefalização é relacionada à redistribuição de sangue nos vasos do lobo superior e pode ser diagnosticada quando as veias do lobo superior têm diâmetro igual ou maior em relação às veias do lobo inferior. Tanto a cefalização quanto o aumento do pedículo vascular são manifestações de hipertensão venosa pulmonar. Embora esses achados sejam comumente observados no edema pulmonar hidrostático, eles não são comumente observados no edema de permeabilidade^{47,48}.

À medida que a pressão hidrostática aumenta para 20-25 mmHg, o fluido é conduzido do espaço intravascular para o interstício circundante. O interstício pulmonar se expande e apresenta diversas manifestações na radiografia torácica, incluindo espessamento das fissuras interlobulares, manguito peribroncovascular e borrão ou indistinção das paredes dos vasos

pulmonares. O manguito peribrônquico é melhor visualizado centralmente, onde as vias aéreas são maiores e o manguito será mais pronunciado devido ao aumento da complacência do interstício ao redor da vasculatura central⁴⁹.

A inundação do interstício afeta não apenas o interstício peribrônquico no centro do lóbulo pulmonar secundário, mas também o interstício ao redor da periferia do lóbulo pulmonar secundário, geralmente referido como interstício septal interlobular. As linhas de Kerley são uma manifestação de fluido expandindo o interstício septal interlobular. As linhas Kerley B são opacidades lineares < 2 mm de comprimento, identificadas perifericamente, orientadas perpendicularmente à superfície pleural, representando ingurgitamento dos septos interlobulares. As linhas Kerley A se estendem obliquamente da periferia em direção aos hilos e são uma manifestação de líquido nos vasos linfáticos anastomóticos, que conectam os vasos linfáticos peribrônquicos centrais com os vasos linfáticos periféricos que correm ao longo dos septos interlobulares⁴⁹.

Na tomografia computadorizada (TC), o ingurgitamento vascular e a cefalização estão presentes e podem ser mais aparentes nas imagens reconstruídas coronal. Porém, o edema intersticial é facilmente aparente nas imagens axiais, manifestando-se como espessamento do interstício ao longo da periferia do lóbulo pulmonar secundário, também denominado espessamento do septo. Os vasos linfáticos que correm ao longo dos feixes broncovasculares também ficam ingurgitados e se manifestam como espessamento dos feixes broncovasculares. Eventualmente, o fluido preenche os alvéolos, o que produz opacidade em vidro fosco na TC. À medida que este processo prossegue, poderá também se observar uma franca consolidação⁴⁹.

4.2.2 Manifestações radiográficas incomuns de edema pulmonar

Embora os achados comuns de edema pulmonar sejam caracterizados por cefalização dos vasos, opacidades em vidro fosco simétricas bilaterais, espessamento septal e linhas de Kerley, outras manifestações menos comuns foram descritas. O edema pulmonar assimétrico e/ou unilateral é uma das manifestações descrita em muitos contextos diferentes, incluindo posição de decúbito por longos períodos de tempo, enfisema com doença bolhosa, regurgitação valvar mitral grave, edema pulmonar de reexpansão e oclusão da veia pulmonar. Nesse cenário, a tomografia computadorizada transversal pode ser útil para avaliar melhor as anormalidades radiológicas⁴⁹.

5. TRATAMENTO

5.1 OXIGÊNIO SUPLEMENTAR E VENTILAÇÃO ASSISTIDA

De acordo com a necessidade do paciente, a oxigenoterapia suplementar e a ventilação assistida devem ser fornecidas para tratar a hipoxemia ($SpO_2 < 90\%$). O oxigênio, no entanto, não é recomendado como

terapia de rotina em pacientes sem hipoxemia, pois pode causar vasoconstrição e redução do débito cardíaco⁵⁰⁻⁵². No caso de desconforto respiratório, acidose respiratória e/ou hipóxia persistentes na oxigenoterapia, o teste de ventilação não invasiva (VNI) – pressão positiva contínua nas vias aéreas (CPAP) ou VNI de dois níveis – é recomendado se não houver contraindicações ao método. A abordagem é apoiada por meta-análises e pequenos ensaios randomizados em pacientes com EPC, indicando que a VNI melhora os índices clínicos e laboratoriais de insuficiência respiratória aguda (IRA) – incluindo, frequência cardíaca, dispneia, hipercapnia, acidose – e diminui a necessidade de intubação⁵³⁻⁵⁶.

Dados de uma meta-análise de 13 ensaios indicaram que pacientes com EPC que receberam VNI e tratamento padrão registraram uma mortalidade hospitalar menor do que aqueles que receberam apenas tratamento padrão. Os resultados, no entanto, mostraram que o tratamento com VNI foi associado apenas a uma tendência de melhoria da mortalidade que não alcançou significância estatística. O VNI também não exerceu nenhum impacto no tempo de internação desses pacientes^{57,58}.

Um ensaio randomizado que comparou o VNI de dois níveis com a CPAP não encontrou diferenças significativas na mortalidade ou na incidência de intubações, embora o desconforto respiratório dos pacientes tenha indicado uma melhora mais rápida após o VNI de dois níveis⁵⁹⁻⁶¹. A partir dessas constatações, diretrizes recomendam VNI de dois níveis ou CPAP para pacientes com IRA devido a EPC. Na prática clínica, para pacientes com EPC, recomenda-se uma tentativa de VNI, geralmente com CPAP, como terapia inicial. A VNI de dois níveis pode ser particularmente benéfica em pacientes com hipercapnia. Pacientes com IRA, por sua vez, devem ser intubados para ventilação mecânica invasiva se não melhorarem com a VNI (dentro de 2 horas) ou se não tolerarem a VNI⁶¹.

5.2 TERAPIA DIURÉTICA

Os diuréticos de alça intravenosos (furosemida) são considerados a base do tratamento do EPC. Pacientes acometidos geralmente apresentam sobrecarga de volume. Consequentemente, a remoção de líquidos com diuréticos intravenosos pode melhorar os sintomas e a oxigenação, mesmo no cenário menos típico em que o EPC ocorre sem sobrecarga grave de volume, como, por exemplo, na emergência hipertensiva, na insuficiência valvular aórtica ou mitral aguda. Embora a segurança e eficácia da terapia diurética não tenham sido comprovadas em ensaios randomizados, uma extensa experiência observacional mostrou que eles são úteis para o tratamento bem-sucedido da maioria dos pacientes com EPC⁶².

Iniciar o tratamento diurético intravenoso também pode melhorar os resultados hospitalares. As exceções nas quais pode ser necessário algum atraso no uso de diuréticos incluem pacientes com hipotensão grave ou choque cardiogênico. Esses pacientes podem não ter pressões de enchimento adequadas do VE e um aumento da diurese pode ter um efeito

negativo. Por outro lado, a diurese deve ser aumentada cuidadosamente em pacientes com estenose aórtica e sobrecarga de volume⁶².

Ao reduzir o volume intravascular, a diurese diminui as pressões venosas centrais e capilares pulmonares. Além disso, a furosemida também tem um efeito inicial semelhante ao da morfina, que causa vasodilatação e pode diminuir a congestão pulmonar antes do início da diurese⁶³. A administração intravenosa em vez da oral é recomendada, devido a maior e mais consistente biodisponibilidade do medicamento. As doses de furosemida devem ser individualizadas de acordo com o estado e a resposta do paciente. A ultrafiltração (UF) ou os inotrópicos devem ser levados em consideração se a congestão significativa persistir e a diurese adequada não puder ser alcançada⁶⁴.

5.3 ULTRAFILTRAÇÃO

A ultrafiltração é um procedimento de remoção de fluidos particularmente útil em pacientes com disfunção renal e resistência aos diuréticos. Um ensaio randomizado demonstrou que a ultrafiltração foi superior ao uso de diuréticos intravenosos no controle da perda líquida de líquidos e na reinternação em pacientes hipervolêmicos com IC. Esses achados sugerem que a ultrafiltração deve ser considerada em pacientes com sobrecarga de volume e ECP que não responderam bem a doses moderadas a altas de terapia diurética ou nos quais os efeitos colaterais desse tratamento – como, por exemplo, disfunção renal – não permitem o início de diuréticos ou torná-los ineficazes⁶⁵.

5.4 TERAPIA VASODILATADORA

Em pacientes com EPC, podem ser necessários vasodilatadores para reduzir as altas pressões de enchimento e/ou pós-carga do VE. Porém, o uso rotineiro de vasodilatadores deve ser evitado nesses pacientes, pois não melhora o resultado. A seleção de um vasodilatador depende da hemodinâmica subjacente. Para pacientes que não respondem bem aos diuréticos, uma terapia vasodilatadora que reduz principalmente o tônus venoso, como o uso de nitroglicerina, por exemplo, pode ser administrada como complemento à terapia diurética. Para indivíduos que necessitam de redução da pós-carga, se recomenda o uso de um vasodilatador que reduza o tônus arterial – a exemplo do nitroprussiato –, correspondente à hipertensão grave, regurgitação mitral aguda ou regurgitação aórtica aguda. A dose dos vasodilatadores deve ser ajustada de acordo com a resposta do paciente. Em pacientes com infarto do ventrículo direito ou estenose aórtica, esses medicamentos devem ser evitados ou utilizados com cautela. Eles também devem ser reduzidos ou interrompidos totalmente se houver desenvolvimento de hipotensão sintomática⁶⁶.

5.5 MANEJO DE ARRITMIAS

A fibrilação atrial (FA) é uma arritmia comum, principalmente em pacientes com IC. Muitas vezes é difícil determinar se ela se trata da causa ou é resultado da IC. A IC aguda pode ocasionar FA, devido ao aumento da pressão atrial esquerda e do estresse na parede. A FA, por sua vez, pode causar IC aguda, principalmente se a resposta ventricular for rápida. Por outro lado, pode ser crônica e não estar diretamente relacionada com a descompensação aguda da IC⁶⁵⁻⁶⁷.

O tratamento da FA depende de ela estar ou não associada a instabilidade hemodinâmica significativa e de se considerar ou não que ela seja o fator precipitante da descompensação da IC. Seu manejo começa com o controle da frequência e a tomada de decisão precoce quanto à necessidade de cardioversão. Caso a opção seja realizar uma cardioversão de emergência, o risco de evento tromboembólico precisa ser considerado. Se a cardioversão ocorrer dentro de 48 horas após o início da FA, o risco tromboembólico parece ser muito baixo. A anticoagulação antes da cardioversão – como, por exemplo, o uso de heparina intravenosa – é obrigatória para pacientes nos quais a cardioversão ocorrerá mais de 48 horas após o início da FA ou quando a duração for desconhecida⁶⁵⁻⁶⁷.

Em pacientes com FEVE preservada, o controle da frequência pode ser alcançado com a administração de betabloqueadores. Em pacientes que não podem receber um betabloqueador ou que não têm a frequência adequadamente controlada, apesar da dose máxima tolerada, a digoxina pode ser considerada, assim como a amiodarona, que é mais fácil de manusear, embora com maior risco de retorno ao ritmo sinusal, mesmo naqueles pacientes que deve ser anticoagulado⁶⁵⁻⁶⁷.

5.6 MANEJO DE PACIENTES HIPOTENSOS

Pacientes com EPC e hipotensão merecem consideração especial. Nesse caso, o objetivo da terapia é manter a perfusão sistêmica e preservar o desempenho do órgão-alvo. A abordagem terapêutica difere para IC com fração de ejeção reduzida (ou seja, $\leq 40\%$) e IC com fração de ejeção preservada. Em pacientes com fração de ejeção reduzida, é recomendada a administração de um inotrópico – ou seja, dobutamina e/ou milrinona – em caso de pressão arterial sistólica $< 85\text{--}90$ mmHg ou evidência de choque – como, por exemplo, extremidades frias, pressão de pulso estreita, baixa concentração urinária – e evidência de pré-carga adequada⁶⁸.

O uso de epinefrina ou levosimendana – como alternativa à dobutamina e milrinona – é controverso. O uso de epinefrina no tratamento do choque cardiogênico tem sido associado a resultados prejudiciais^{69,70}. O levosimendana é um sensibilizador de cálcio que aumenta a contratilidade sem aumentar a demanda miocárdica de oxigênio. Não é um agente arritmogênico e também aumenta a reserva de fluxo coronariano. Dados de um estudo clínico randomizado – o ensaio Survival of Patient With Acute Heart Failure in Need of Intravenous Inotropic Support (SURVIVE) –, no

entanto, não demonstrou nenhum benefício de mortalidade com o uso de levosimendana em comparação com dobutamina em pacientes com IC aguda descompensada^{71,72}.

Devido ao seu impacto inotrópico negativo, os betabloqueadores devem ser interrompidos em pacientes com EPC e hipotensão. Da mesma forma, a ivabradina não deve ser utilizada no tratamento de taquicardia causada por choque cardiogênico. Considerando que a milrinona e o levosimendana não atuam por meio dos receptores beta, os seus efeitos não são tão reduzidos como os da dobutamina pela terapêutica concomitante com betabloqueadores^{71,72}.

Em caso de choque persistente, um vasopressor – ou seja, o uso de norepinefrina – pode ser necessário como medida temporária para apoiar a perfusão de órgãos vitais, embora isso ocorra em decorrência do aumento da pós-carga do VE. A monitorização invasiva, incluindo um cateter de artéria pulmonar, pode ser útil nesses pacientes. Pacientes com fração de ejeção preservada apresentando hipotensão e evidência de pré-carga adequada, por sua vez, necessitam de vasopressor e não devem receber terapia inotrópica. A avaliação do status do volume intravascular é fundamental para determinar a necessidade de diurese e/ou hidratação^{71,72}.

Nos casos que desenvolvem hipotensão com obstrução dinâmica do fluxo de saída do VE – como, por exemplo alguns pacientes com cardiomiopatia hipertrófica –, o tratamento pode incluir a administração de um betabloqueador, um vasopressor – como fenilefrina ou norepinefrina – e hidratação suave. Apesar da terapia farmacológica adequada com vasopressores e inotrópicos, para pacientes selecionados com comprometimento hemodinâmico agudo grave, o suporte mecânico não durável – incluindo o uso de bomba de balão intra-aórtico (BIA), oxigenador de membrana circulatória extracorpórea (ECMO) ou dispositivos de assistência ventricular extracorpórea – pode ser considerado uma opção como uma ponte para a decisão ou ponte para a recuperação^{71,72}.

5.7 ESTRATÉGIAS ADICIONAIS DE GESTÃO

Considerações relacionadas à ruptura aguda da barreira – capaz de causar mais formação de fluidos e colapso alveolar – podem resultar em estratégias de manejo adicionais, incluindo o uso de beta-agonistas e pentoxifilina. Níveis aumentados de proteína surfactante B na circulação podem ajudar a identificar pacientes com EPC em risco de respostas inadequadas à terapia médica, devido à lesão mecânica na barreira alvéolo-capilar⁷².

Agonistas beta-2 adrenérgicos de curta ação – como, por exemplo, albuterol – foram avaliados em estudos como uma possível intervenção terapêutica na SDRA e em pacientes com IC estável. Teoricamente, os beta-agonistas podem melhorar a depuração de fluidos, reduzir a permeabilidade vascular pulmonar, aumentar a secreção de surfactante e ter efeitos anti-inflamatórios. Em estudo, Lee⁷² destacou os resultados mistos de estudos

que tratam pacientes com agonistas beta-2 adrenérgicos com SDRA. Alguns estudos relataram melhorias na resolução do edema com o uso de agonistas beta-2, mas outros descobriram que esse tratamento pode ocasionar mais danos aos tecidos. Os agonistas beta-2 não melhoraram os resultados em pacientes com SDRA.

Estudos mais recentes descobriram que o albuterol pode reduzir com segurança o líquido pulmonar extravascular em pacientes com IC estável, sem complicações. Os principais mecanismos pelos quais o albuterol reduz o fluido pulmonar são o aumento da drenagem linfática, a ativação dos canais epiteliais de sódio nas células alveolares tipo I e II e o aumento da drenagem linfática. Porém, os agonistas beta-2 ainda não foram estudados em pacientes com EPC⁷³.

Uma meta-análise relacionada à pentoxifilina administrada após o diagnóstico de IC relatou uma mortalidade por todas as causas 4 vezes menor, correspondente a uma redução de 18,3% para 5,4%⁷⁴. O impacto satisfatório nos resultados dos pacientes estava originalmente relacionado ao bloqueio da síntese de TNF-alfa, mas dados de um estudo de revisão sugerem que as outras propriedades imunomoduladoras do medicamento explicam seu benefício⁷⁵. Essa constatação é apoiada por dados de um estudo em que pacientes com cardiomiopatia dilatada idiopática com níveis basais elevados de PCR tinham maior probabilidade de responder à pentoxifilina¹³. No entanto, são necessários mais estudos que investiguem o papel da pentoxifilina na redução do dano pulmonar em pacientes com EPC⁹.

Os inibidores do cotransportador sódio-glicose 2 (SGLT2i), por sua vez, foram introduzidos no tratamento da insuficiência cardíaca. A dapagliflozina e a empagliflozina reduzem o risco de hospitalização por IC, assim como a morte cardiovascular causada por ela. Seu mecanismo de ação na IC, no entanto, ainda não foi esclarecido. Os SGLT2i conquistaram a quarta posição entre os pilares da terapia médica para IC, ao lado do sacubitril-valsartana, dos betabloqueadores baseados em evidências e dos antagonistas dos receptores mineralocorticoides. Esses medicamentos devem ser considerados para o tratamento de pacientes sintomáticos em toda a gama de fenótipos de IC, incluindo indivíduos hospitalizados com IC. O vericiguat, por sua vez, beneficia pacientes de alto risco com piora do quadro clínico de IC. A maioria dos hospitalizados com IC pode ser titulada para altas doses de GDMT em semanas, e essa abordagem reduz a probabilidade de resultados adversos de IC⁷⁴⁻⁷⁶.

REFERÊNCIAS

1. Gheorghiade M, Zannad F, Sopko G, Klein L, Piña IL, Konstam MA, Massie BM, Roland E, Targum S, Collins SP, et al. International Working Group on Acute Heart Failure Syndromes. Acute heart failure syndromes: Current state and framework for future research. *Circulation*. 2005;112(25):3958–3968.

2. Nieminen MS, Brutsaert D, Dickstein K, Drexler H, Follath F, Harjola VP, Hochadel M, Komajda M, Lassus J, Lopez-Sendon JL, et al. EuroHeart Survey Investigators; Heart Failure Association, European Society of Cardiology. EuroHeart Failure Survey II (EHFS II): A survey on hospitalized acute heart failure patients: Description of population. *Eur Heart J*. 2006;27(22):2725–2736.
3. Crane SD. Epidemiology, treatment and outcome of acidotic, acute, cardiogenic pulmonary oedema presenting to an emergency department. *Eur J Emerg Med*. 2002;9(4):320–324.
4. Wiener RS, Moses HW, Richeson JF, Gatewood RP Jr. Hospital and long-term survival of patients with acute pulmonary edema associated with coronary artery disease. *Am J Cardiol*. 1987;60(1):33–35.
5. Ware LB, Matthay MA. Clinical practice. Acute pulmonary edema. *N Engl J Med*. 2005;353(26):2788–2796.
6. Rocca E, Zanza C, Longhitano Y, Piccolella F, Romenskaya T, Racca F, Savioli G, Saviano A, Piccioni A, Mongodi S. Lung Ultrasound in Critical Care and Emergency Medicine: Clinical Review. *Adv Respir Med*. 2023;91(4):203–223.
7. Dobbe L, Rahman R, Elmassry M, Paz P, Nugent K. Cardiogenic Pulmonary Edema. *Am J Med Sci*. 2019;358(6):389–397.
8. Gri N, Longhitano Y, Zanza C, Monticone V, Fuschi D, Piccioni A, Bellou A, Esposito C, Ceresa IF, Savioli G. Acute Oncologic Complications: Clinical-Therapeutic Management in Critical Care and Emergency Departments. *Curr Oncol*. 2023;30(6):7315–7334.
9. Zanza C, Facelli V, Romenskaya T, Bottinelli M, Caputo G, Piccioni A, Franceschi F, Saviano A, Ojetti V, Savioli G, et al. Lactic Acidosis Related to Pharmacotherapy and Human Diseases. *Pharmaceuticals*. 2022;15(4):1496.
10. Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, Butler J, Casey DE Jr, Drazner MH, Fonarow GC, Geraci SA, Horwich T, Januzzi JL, et al. American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of heart failure: A report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on practice guidelines. *Circulation*. 2013;128(16):e240–e327.
11. Rochweg B, Brochard L, Elliott MW, Hess D, Hill NS, Nava S, Navalesi P, Antonelli M, Brozek J, Conti G, et al. Official ERS/ATS clinical practice guidelines: Noninvasive ventilation for acute respiratory failure. *Eur Respir J*. 2017;50(2):1602426.
12. De Pasquale CG, Arnolda LF, Doyle IR, Grant RL, Aylward PE, Bersten AD. Prolonged alveolocapillary barrier damage after acute cardiogenic pulmonary edema. *Crit Care Med*. 2003;31(4):1060–1067.

13. Sliwa K, Woodiwiss A, Libhaber E, Zhanje F, Libhaber C, Motara R, Essop R. C-reactive protein predicts response to pentoxifylline in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy. *Eur J Heart Fail*. 2004;6(6):731–734.
14. Shaw SM, Shah MK, Williams SG, Fildes JE. Immunological mechanisms of pentoxifylline in chronic heart failure. *Eur J Heart Fail*. 2009;11(2):113–118.
15. Herrero R, Sanchez G. New insights into the mechanisms of pulmonary edema in acute lung injury. *Ann Transl Med*. 2018;6(1):32.
16. Iles KE, Song W, Miller DW, Dickinson DA, Matalon S. Reactive species and pulmonary edema. *Expert Rev Respir Med*. 2009;3(5):487–496
17. Racca F, Longhitano Y, Zanza C, Draisci G, Stoia PA, Gollo E, Maio M, Grattarola C, Astuto M, Vaschetto R, et al. Peri-Partum respiratory management in neuro-muscular disorders (IT-NEUMA-Pregn study): A proposal by an Italian panel and a call for an international collaboration. *Pulmonology*. 2023;S2531-0437.
18. Murray JF. Pulmonary edema: Pathophysiology and diagnosis. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2011;15(2):155–160.
19. Szidon JP. Pathophysiology of the congested lung. *Cardiol Clin*. 1989;7(1):39–48.
20. Gropper MA, Wiener-Kronish JP, Hashimoto S. Acute cardiogenic pulmonary edema. *Clin Chest Med*. 1994;15(3):501–515.
21. Günther A, Siebert C, Schmidt R, Ziegler S, Grimminger F, Yabut M, Temmesfeld B, Walmrath D, Morr H, Seeger W. Surfactant alterations in severe pneumonia, acute respiratory distress syndrome, and cardiogenic lung edema. *Am J Respir Crit Care Med*. 1996;153(1):176–184.
22. Wang HC, Zentner MD, Deng HT, Kim KJ, Wu R, Yang PC, Ann DK. Oxidative stress disrupts glucocorticoid hormone-dependent transcription of the amiloride-sensitive epithelial sodium channel-subunit in lung epithelial cells through ERK-dependent and thioredoxin-sensitive pathways. *J Biol Chem*. 2000;275(11):8600–8609.
23. Matthay MA, Ware LB, Zimmerman GA. The acute respiratory distress syndrome. *J Clin Investig*. 2012;122(8):2731–2740.
24. Zemans RL, Matthay MA. Bench-to-bedside review: The role of the alveolar epithelium in the resolution of pulmonary edema in acute lung injury. *Crit Care*. 2004;8(6):469–477.
25. Vivona ML, Matthay M, Chabaud MB, Friedlander G, Clerici C. Hypoxia reduces alveolar epithelial sodium and fluid transport in rats: Reversal by β -adrenergic agonist treatment. *Am J Respir Cell Mol Biol*. 2001;25(5):554–561.
26. Roux J, Kawakatsu H, Gartland B, Pespeni M, Sheppard D, Matthay MA, Canessa CM, Pittet JF. Interleukin-1 decreases expression of the epithelial

sodium channel-subunit in alveolar epithelial cells via a p38 MAPK-dependent signaling pathway. *J Biol Chem*. 2005;280(21):18579–18589.

27. Herrero R, Kajikawa O, Matute-Bello G, Wang Y, Hagimoto N, Mongovin S, Wong V, Park DR, Brot N, Heinecke JW, et al. The biological activity of FasL in human and mouse lungs is determined by the structure of its stalk region. *J Clin Invest*. 2011;121(3):1174–1190.

28. Herrero R, Tanino M, Smith LS, Kajikawa O, Wong VA, Mongovin S, Matute-Bello G, Martin TR. The Fas/FasL pathway impairs the alveolar fluid clearance in mouse lungs. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*. 2013;305(5):L377–L388.

29. Perl M, Lomas-Neira J, Chung CS, Ayala A. Epithelial cell apoptosis and neutrophil recruitment in acute lung injury—a unifying hypothesis? What we have learned from small interfering RNAs. *Mol Med*. 2008;14(7-8):465–475.

30. Elia N, Tapponnier M, Matthay MA, Hamacher J, Pache JC, Bründler MA, Totsch M, De Baetselier P, Fransen L, Fukuda N, et al. Functional identification of the alveolar edema reabsorption activity of murine tumor necrosis factor- α . *Am J Respir Crit Care Med*. 2003;168(9):1043–1050.

31. Dagenais A, Fréchette R, Yamagata Y, Yamagata T, Carmel JF, Clermont ME, Brochiero E, Massé C, Berthiaume Y. Downregulation of ENaC activity and expression by TNF- α in alveolar epithelial cells. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*. 2004;286(2):L301–L311.

32. Lee KS, Choi YH, Kim YS, Baik SH, Oh YJ, Sheen SS, Park JH, Hwang SC, Park KJ. Evaluation of bronchoalveolar lavage fluid from ARDS patients with regard to apoptosis. *Respir Med*. 2008;102(3):464–469.

33. Alwi I. Diagnosis and management of cardiogenic pulmonary edema. *Acta Medica Indones*. 2010;42:176–184.

34. Piper SE, McDonagh TA. Chemotherapy-related Cardiomyopathy. *Eur Cardiol*. 2015;10:19–24.

35. McDonagh TA, Metra M, Adamo M, Gardner RS, Baumbach A, Böhm M, Burri H, Butler J, Celutkiene J, Chioncel O, et al. ESC Scientific Document Group. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J*. 2021;42:3599–3726.

36. Al Deeb M, Barbic S, Featherstone R, Dankoff J, Barbic D. Point-of-care ultrasonography for the diagnosis of acute cardiogenic pulmonary edema in patients presenting with acute dyspnea: A systematic review and meta-analysis. *Acad Emerg Med*. 2014;21(8):843–852.

37. Thomas SS, Nohria A. Hemodynamic classifications of acute heart failure and their clinical application—An update. *Circ J*. 2012;76(2):278–286.

38. Gluecker T, Capasso P, Schnyder P, Gudinchet F, Schaller MD, Revelly JP, Chiolero R, Vock P, Wicky S. Clinical and radiologic features of pulmonary edema. *Radiographics*. 1999;19(6):1507-1531.
39. Attias D, Mansencal N, Auvert B, Vieillard-Baron A, Delos A, Lacombe P, N'Guetta R, Jardin F, Dubourg O. Prevalence, characteristics, and outcomes of patients presenting with cardiogenic unilateral pulmonary edema. *Circulation*. 2010;122(11):1109-1115.
40. Agricola E, Bove T, Oppizzi M, Marino G, Zangrillo A, Margonato A, Picano E. "Ultrasound comet-tail images": A marker of pulmonary edema: A comparative study with wedge pressure and extravascular lung water. *Chest*. 2005;127(5):1690-1695.
41. Coiro S, Porot G, Rossignol P, Ambrosio G, Carluccio E, Tritto I, Huttin O, Lemoine S, Sadoul N, Donal E, et al. Prognostic value of pulmonary congestion assessed by lung ultrasound imaging during heart failure hospitalisation: A two-centre cohort study. *Sci Rep*. 2017;7:43972.
42. Volpicelli G, Elbarbary M, Blaivas M, Lichtenstein DA, Mathis G, Kirkpatrick AW, Melniker L, Gargani L, Noble VE, Via G, et al. International Liaison Committee on Lung Ultrasound (ILC-LUS) for International Consensus Conference on Lung Ultrasound (ICC-LUS). International evidence-based recommendations for point-of-care lung ultrasound. *Intensive Care Med*. 2012;38(4):577-591.
43. Maisel AS, Krishnaswamy P, Nowak RM, McCord J, Hollander JE, Duc P, Omland T, Storrow AB, Abraham WT, Wu AH, et al. Breathing Not Properly Multinational Study Investigators. Rapid measurement of B-type natriuretic peptide in the emergency diagnosis of heart failure. *N Engl J Med*. 2002;347(3):161-167.
44. Heart Failure Society of America; Lindenfeld J, Albert NM, Boehmer JP, Collins SP, Ezekowitz JA, Givertz MM, Katz SD, Klapholz M, Moser DK, et al. HFSA 2010 Comprehensive Heart Failure Practice Guideline. *J Card Fail*. 2010;16(6):e1-e2.
45. Hunt SA, Abraham WT, Chin MH, Feldman AM, Francis GS, Ganiats TG, Jessup M, Konstam MA, Mancini DM, Michl K, et al. 2009 focused update incorporated into the ACC/AHA 2005 Guidelines for the Diagnosis and Management of Heart Failure in Adults: A report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines: Developed in collaboration with the International Society for Heart and Lung Transplantation. *Circulation*. 2009;119(14):e391-e479.
46. Ketai L, Godwin D. A New View of Pulmonary Edema and Respiratory Distress Syndrome. *J Thorac Imaging*. 1998;13(3):147-171.

47. Ely EW, Haponik EF. Using the Chest Radiograph to Determine Intravascular Volume Status: The Role of Vascular Pedicle Width. *Chest*. 2002;121(3):942-950.
48. Milne E, Pistolesi M, Miniati M, Giuntini C. The radiologic distinction of cardiogenic and noncardiogenic edema. *Am J Roentgenol*. 1985;144(5):879-894.
49. Bhattacharya J, Gropper MA, Staub NC. Interstitial fluid pressure gradient measured by micropuncture in excised dog lung. *J Appl Physiol Respir Environ Exerc Physiol*. 1984;56(1):271-277.
50. Park JH, Balmain S, Berry C, Morton JJ, McMurray JJ. Potentially detrimental cardiovascular effects of oxygen in patients with chronic left ventricular systolic dysfunction. *Heart*. 2010;96(7):533-538.
51. Racca F, Geraci C, Cremascoli L, Ruvolo D, Piccolella F, Romenskaya T, Longhitano Y, Martuscelli E, Saviano A, Savioli G, et al. Invasive Mechanical Ventilation in Traumatic Brain Injured Patients with Acute Respiratory Failure. *Rev Recent Clin Trials*. 2023;18(1):3-11.
52. Williams JW Jr, Cox CE, Hargett CW, Gilstrap DL, Castillo CE, Govert JA, Lugogo NL, Coeytaux RR, McCrory DC, Hasselblad V, et al. Noninvasive Positive-Pressure Ventilation (NPPV) for Acute Respiratory Failure [Internet]. Rockville (MD): Agency for Healthcare Research and Quality (US); 2012. Report No.: 12-EHC089-EF.
53. Masip J, Roque M, Sánchez B, Fernández R, Subirana M, Expósito JA. Noninvasive ventilation in acute cardiogenic pulmonary edema: Systematic review and meta-analysis. *JAMA*. 2005;294(24):3124-3130.
54. Winck JC, Azevedo LF, Costa-Pereira A, Antonelli M, Wyatt JC. Efficacy and safety of non-invasive ventilation in the treatment of acute cardiogenic pulmonary edema--a systematic review and meta-analysis. *Crit Care*. 2006;10(2):R69.
55. Collins SP, Mielniczuk LM, Whittingham HA, Boseley ME, Schramm DR, Storrow AB. The use of noninvasive ventilation in emergency department patients with acute cardiogenic pulmonary edema: A systematic review. *Ann Emerg Med*. 2006;48(3):260-269.e1-4.
56. Gray A, Goodacre S, Newby DE, Masson M, Sampson F, Nicholl J, 3CPO Trialists. Noninvasive ventilation in acute cardiogenic pulmonary edema. *N Engl J Med*. 2008;359(2):142-151.
57. Weng CL, Zhao YT, Liu QH, Fu CJ, Sun F, Ma YL, Chen YW, He QY. Meta-analysis: Noninvasive ventilation in acute cardiogenic pulmonary edema. *Ann Intern Med*. 2010;152(9):590-600.
58. Zanza C, Longhitano Y, Leo M, Romenskaya T, Franceschi F, Piccioni A, Pabon IM, Santarelli MT, Racca F. Practical Review of Mechanical Ventilation

in Adults and Children in the Operating Room and Emergency Department. *Rev Recent Clin Trials*. 2022;17:20-33.

59. Vital FM, Ladeira MT, Atallah AN. Non-invasive positive pressure ventilation (CPAP or bilevel NPPV) for cardiogenic pulmonary oedema. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;CD005351. Update in *Cochrane Database Syst Rev*. 2019;4:CD005351.

60. Rusterholtz T, Kempf J, Berton C, Gayol S, Tournoud C, Zaehring M, Jaeger A, Sauder P. Noninvasive pressure support ventilation (NIPSV) with face mask in patients with acute cardiogenic pulmonary edema (ACPE). *Intensive Care Med*. 1999;25:21-28.

61. Liesching T, Nelson DL, Cormier KL, Sucov A, Short K, Warburton R, Hill NS. Randomized trial of bilevel versus continuous positive airway pressure for acute pulmonary edema. *J Emerg Med*. 2014;46(1):130-140.

62. Felker GM, O'Connor CM, Braunwald E, Heart Failure Clinical Research Network Investigators. Loop diuretics in acute decompensated heart failure: Necessary? Evil? A necessary evil? *Circ Heart Fail*. 2009;2(1):56-62.

63. Dikshit K, Vyden JK, Forrester JS, Chatterjee K, Prakash R, Swan HJ. Renal and extrarenal hemodynamic effects of furosemide in congestive heart failure after acute myocardial infarction. *N Engl J Med*. 1973;288(21):1087-1090.

64. Felker GM, Lee KL, Bull DA, Redfield MM, Stevenson LW, Goldsmith SR, LeWinter MM, Deswal A, Rouleau JL, Ofili EO, et al. NHLBI Heart Failure Clinical Research Network. Diuretic strategies in patients with acute decompensated heart failure. *N Engl J Med*. 2011;364(9):797-805.

65. Costanzo MR, Guglin ME, Saltzberg MT, Jessup ML, Bart BA, Teerlink JR, Jaski BE, Fang JC, Feller ED, Haas GJ, et al. UNLOAD Trial Investigators. Ultrafiltration versus intravenous diuretics for patients hospitalized for acute decompensated heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 2007;49(6):675-683.

66. National Clinical Guideline Centre (UK). *Acute Heart Failure: Diagnosing and Managing Acute Heart Failure in Adults*. National Institute for Health and Care Excellence: London, UK; 2014.

67. Hofmann R, Steinwender C, Kammler J, Kypta A, Wimmer G, Leisch F. Intravenous amiodarone bolus for treatment of atrial fibrillation in patients with advanced congestive heart failure or cardiogenic shock. *Wien Klin Wochenschr*. 2004;116(21):744-749.

68. McMurray JJ, Adamopoulos S, Anker SD, Auricchio A, Böhm M, Dickstein K, Falk V, Filippatos G, Fonseca C, Gomez-Sanchez MA, et al. ESC Committee for Practice Guidelines. 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(14):1787-1847.

69. Tarvasmäki T, Lassus J, Varpula M, Sionis A, Sund R, Køber L, Spinar J, Parissis J, Banaszewski M, Silva Cardoso J, et al; CardShock study investigators. Current real-life use of vasopressors and inotropes in cardiogenic shock—Adrenaline use is associated with excess organ injury and mortality. *Crit Care*. 2016;20:208.

70. Léopold V, Gayat E, Pirracchio R, Spinar J, Parenica J, Tarvasmäki T, Lassus J, Harjola VP, Champion S, Zannad F, et al. Epinephrine and short-term survival in cardiogenic shock: An individual data meta-analysis of 2583 patients. *Intensive Care Med*. 2018;44:847–856.

71. Mebazaa A, Nieminen MS, Packer M, Cohen-Solal A, Kleber FX, Pocock SJ, Thakkar R, Padley RJ, Pöder P, Kivikko M; SURVIVE Investigators. Levosimendan vs dobutamine for patients with acute decompensated heart failure: The SURVIVE Randomized Trial. *JAMA*. 2007;297:1883–1891.

72. Lee JW. β_2 adrenergic agonists in acute lung injury? The heart of the matter. *Crit Care*. 2009;13:1011.

73. Taylor BJ, Snyder EM, Richert ML, Wheatley CM, Chase SC, Olson LJ, Johnson BD. Effect of β_2 -adrenergic receptor stimulation on lung fluid in stable heart failure patients. *J Heart Lung Transplant*. 2017;36:418–426.

74. Velez M. Advances in contemporary medical management to treat patients with heart failure. *Curr Opin Cardiol*. 2023;38:136–142.

75. Cox ZL, Collins SP, Aaron M, Hernandez GA III, Davidson BT, Fowler M, Lindsell CJ, Frank EH Jr, A Jenkins CA. Efficacy and safety of dapagliflozin in acute heart failure: Rationale and design of the DICTATE-AHF trial. *Am Heart J*. 2021;232:116–124.

76. Carballo S, Stirnemann J, Garin N, Darbellay Farhoumand P, Serratrice J, Carballo D. Prognosis of patients eligible for dapagliflozin in acute heart failure. *Eur J Clin Investig*. 2020;50:e13245.

CAPÍTULO 16

INSUFICIÊNCIA CARDÍACA DE ALTO DÉBITO: CAUSAS, MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS E ESTRATÉGIAS DE GERENCIAMENTO

Bruno Max Borguezan;
Carlos Alberto Ferreira;
Nicolli da Mota Mossini Furtado;
Claudia Gomes Domingues Barcelos;
João Batista Cherene Junior;
Maicon Lima Antonio;
Tecla Maria de Castro Rangel Tenório;
Vinicius Issa Rizk Furlan;
Deivison Thiago Aquino Freitas.

RESUMO

A insuficiência cardíaca de alto débito é uma condição cardiovascular caracterizada por um estado de hipervolemia e um débito cardíaco aumentado. Ao contrário da insuficiência cardíaca comum, onde há uma diminuição no débito cardíaco, na insuficiência cardíaca de alto débito, o coração não consegue bombear eficientemente o volume sanguíneo, resultando em um aumento na quantidade de sangue bombeada para a circulação. Essa condição pode ser causada por vários fatores, incluindo anemia, hipertireoidismo, fístulas arteriovenosas e doenças pulmonares crônicas. Em muitos casos, a insuficiência cardíaca de alto débito é consequência de uma condição subjacente que leva a um aumento do débito cardíaco como uma resposta compensatória. Seus sintomas podem incluir dispneia, fadiga, edema periférico, ganho de peso e ortopneia. O diagnóstico geralmente é feito com base no histórico clínico do paciente, exame físico, exames laboratoriais e testes de imagem, como ecocardiograma. O tratamento, por sua vez, visa tratar a causa subjacente da condição, além de controlar os sintomas e melhorar a função cardíaca. Isso pode incluir o uso de medicamentos para controlar a pressão arterial, diuréticos para reduzir o acúmulo de líquidos no corpo, tratamento da condição subjacente, intervenções cirúrgicas para corrigir anormalidades cardíacas ou vasculares, e mudanças no estilo de vida, como dieta e exercícios.

Palavras-chave: Insuficiência cardíaca. Débito cardíaco. Anemia. Hipertireoidismo. Fístula arteriovenosa.

1. INTRODUÇÃO

A insuficiência cardíaca (IC) corresponde a uma síndrome clínica progressiva com sintomas e sinais complexos e variáveis, incluindo dispneia, taquipneia, taquicardia, intolerância ao exercício, estertores pulmonares e edema periférico¹. A maioria dos pacientes acometidos é classificada com disfunção sistólica e/ou diastólica com débito cardíaco baixo ou normal, acompanhado por resistência vascular sistêmica elevada². Porém, em uma minoria dos pacientes pode ocorrer vários estados de alto débito. Quando o débito cardíaco é superior ao normal, a doença é reconhecida como IC de alto débito. Nesse caso, os pacientes apresentam função cardíaca normal e resistência vascular reduzida e, apesar do estado hiperdinâmico, o coração é incapaz de atender à demanda de perfusão do corpo³.

Apesar dos riscos relacionados, é evidente a falta de dados de ensaios clínicos para o manejo da IC de alto débito, sendo as informações atuais baseadas em séries de casos e relatórios. Além disso, na ausência de uma causa corrigível, as opções terapêuticas são limitadas. No entanto, com uma elevada taxa de mortalidade e uma prevalência crescente de obesidade, doenças hepáticas e renais, que são as principais etiologias da IC de alto débito, a compreensão da sua fisiopatologia, diagnóstico e gestão clínica tem se tornado cada vez mais relevante³⁻⁵.

2. DEFINIÇÃO

Normalmente, a IC descreve uma síndrome clínica caracterizada por defeitos estruturais e/ou funcionais no miocárdio, levando ao enchimento ventricular prejudicado ou à ejeção de sangue¹. Embora sua manifestação clínica predominante seja o baixo débito cardíaco, a síndrome ocorre em uma minoria de pacientes com estados de alto débito, definidos como débito cardíaco em repouso > 8 L/min ou índice cardíaco > 3,9/min/m²⁴. Apesar do estado hiperdinâmico, a IC de alto débito ocorre quando o débito cardíaco é insuficiente para atender à demanda corporal de perfusão acompanhada de sinais e sintomas de IC³.

Porém, o consenso sobre se a IC de alto débito é uma entidade clínica ou forma distinta de IC ainda permanece discutível. Alguns autores sugerem que o termo IC de alto débito é inapropriado, pois a função cardíaca é intrinsecamente normal e capaz de gerar alto débito cardíaco⁴, enquanto outros sugerem que a IC de alto débito não é uma forma distinta de IC, uma vez que se desenvolve apenas no cenário de uma doença sistêmica subjacente, causando um estado de alto débito. Apesar da falta de consenso, há evidências bem documentadas de IC em pacientes com estados crônicos de alto débito e resistência vascular sistêmica excessivamente deprimida³⁻⁵.

3. EPIDEMIOLOGIA

A carga epidemiológica da IC está bem estabelecida. É uma epidemia global e um importante problema clínico e de saúde pública, com

mortalidade, morbidade e gastos com saúde significativos⁶. Tem uma prevalência de 5,8 milhões de pessoas, nos Estados Unidos, 10 milhões na Europa e mais de 23 milhões em todo o mundo⁶⁻⁸. Essas estatísticas incluem todas as formas de IC, ou seja, de baixo e alto rendimento. No entanto, as taxas exatas de incidência e prevalência isoladas da IC de alto débito, uma forma muito menos comum de IC, permanecem em grande parte desconhecidas. Algumas das razões para a falta de dados epidemiológicos exatos incluem um debate sobre se trata-se de uma entidade clínica distinta, se ocorre secundariamente a patologias cardíacas e extracardíacas subjacentes, se precisa de diretrizes precisas para o diagnóstico e se a sua prevalência ou incidência pode estar relacionada a patologias subjacentes responsáveis por causar o estado de alto rendimento³⁻⁹.

4. ETIOLOGIA

Um amplo espectro de condições congênitas e iatrogênicas pode causar um estado de alto débito e levar à síndrome clínica de IC. Em um estudo da Mayo Clinic de 120 pacientes com diagnóstico de IC de alto débito, as causas mais comuns incluíram obesidade (31%), doença hepática (23%), derivações arteriovenosas (23%), doença pulmonar (16%) e doenças mieloproliferativas (8%)¹⁰.

Esse estudo, no entanto, utilizou uma coorte selecionada – excluindo pacientes com estado de alto débito relacionado à anemia e hipertireoidismo – que subapresentou muitas das etiologias clássicas da IC de alto débito que não requerem avaliação invasiva. Os resultados, por sua vez, forneceram informações relevantes sobre mecanismos patológicos compartilhados, que podem ser classificados em duas categorias: vasodilatação e mecanismos de desvio arteriovenoso^{3,9}.

Essas duas categorias raramente são exclusivas, com muitas doenças apresentando uma combinação das duas. Em muitos casos, o estado de alto débito começa como ajustes fisiológicos adaptativos e, quando os ajustes persistem, levam ao comprometimento da função cardíaca¹⁰. A Tabela 1 resume as causas mais comuns de IC de alto débito, classificadas como etiologias de vasodilatação e shunt arteriovenoso.

Tabela 1. Causas comuns de insuficiência cardíaca de alto débito.

VASODILATAÇÃO	DESVIO ARTERIOVENOSO
---------------	----------------------

-
- **Anemia crônica**
 - **Doença pulmonar obstrutiva crônica**
 - **Tireotoxicose**
 - **Sepse**
 - **Doença cardíaca beribéri**
 - **Gravidez**
 - **Obesidade**
 - **Doença hepática (cirrose)***
 - **Síndrome carcinoide***
 - **Distúrbios de pele (psoríase)**
- **Fístula arteriovenosa sistêmica (fístula de hemodiálise, ferimento por bala, pós-punção femoral)**
 - **Múltiplos pequenos shunts arteriovenosos (telangiectasia hemorrágica hereditária, doença de Paget ou carcinoma de células renais)**
 - **Mieloma múltiplo**
 - **Doença de Albright**
 - **Doença hepática***
 - **Síndrome carcinoide (compartilhar, nesse caso, categorias de vasodilatação e desvio arteriovenoso)**
-

Fonte: Dharmendra et al⁹

4.2 VASODILATAÇÃO

As etiologias de vasodilatação levam à IC de alto débito por meio do relaxamento das células musculares no interior das paredes dos vasos sanguíneos, fazendo com que se dilatam, reduzam a resistência ao fluxo sanguíneo e, por fim, aumentem o volume do fluxo sanguíneo^{3,5,9}. A vasodilatação é consequência de um aumento na demanda corporal por perfusão, devido ao aumento do metabolismo. As etiologias da vasodilatação podem ser ainda caracterizadas em condições metabólicas, miocárdicas e outras³.

5. CONDIÇÕES ASSOCIADAS À INSUFICIÊNCIA CARDÍACA DE ALTO DÉBITO

A IC de alto débito exige um diferencial diagnóstico em pacientes com dispneia, pois algumas etiologias podem ser curáveis. Suas causas mais frequentes são listadas abaixo e todas as comorbidades devem ser tratadas de acordo com as diretrizes estabelecidas, sendo alguns tratamentos específicos para o manejo da IC de alto débito¹¹.

5.1 ANEMIA CRÔNICA

A baixa viscosidade sanguínea causa redução da resistência vascular sistêmica, estimulando a vasodilatação para manutenção da oxigenação dos tecidos pela regulação positiva da sintase do óxido nítrico renal e vascular e da resposta neuro-hormonal¹¹. A anemia falciforme apresenta forma inicial única de cardiomiopatia com disfunção diastólica, dilatação atrial esquerda e fração de ejeção preservada, com fisiologia restritiva e hiperdinâmica. Além disso, conta com frequência cardíaca normal, dispersão QT anormal e pressão arterial diastólica mais baixa com disfunção autonômica cardiovascular¹²⁻¹⁶.

5.2 DOENÇA DO BERIBÉRI

O diagnóstico do beribéri é essencialmente clínico – anorexia, mal-estar geral, prisão de ventre, desconforto abdominal, plenitude pós-prandial, irritabilidade, neuropatia periférica, até edema e palpitações. Pode ser confirmado pela resposta terapêutica da tiamina, e a confirmação laboratorial pode ser realizada pela dosagem sérica e medição da excreção urinária de tiamina ou estimulação da atividade da transcetolase eritrocitária com um agregado de pirofosfato de tiamina^{17,18}.

Os casos graves estão frequentemente associados ao abuso de álcool. A deficiência de tiamina leva a várias manifestações cardiovasculares. Grande volume sistólico e baixa resistência vascular periférica ocorrem devido a lesões dos núcleos simpáticos. A tiamina é um fator importante para a inotropia do ventrículo e, nesse caso, a etiologia da IC ocorre devido à depleção de ATP e à vasodilatação para aumentar a liberação sistêmica de adenosina^{17,18}.

5.3 TIREOTOXICOSE

Aumentos no hormônio tireoidiano afetam tanto o tecido cardíaco quanto o sistêmico, causando aumento da frequência cardíaca e da contratilidade, com sobrecarga de volume e resistência vascular sistêmica reduzida. O estado de IC de alto débito ocorre devido à disfunção sistólica do ventrículo esquerdo, causada por cardiomiopatia induzida por taquicardia, secundária à taquicardia sinusal prolongada ou fibrilação atrial com resposta ventricular rápida¹⁹⁻²¹.

5.4 OBESIDADE

A obesidade é um importante fator de risco para IC, principalmente a IC com fração de ejeção preservada²². Na realidade, a obesidade é considerada a causa mais comum de IC de alto débito, com reduções na resistência arterial, aumento da perfusão capilar para o tecido adiposo com superprodução de moléculas de sinalização celular derivadas de adipócitos e adipocinas vasoativas, que promovem a retenção de sódio e aumentam o trabalho cardíaco¹¹.

Alterações na estrutura e função cardíaca podem resultar da hiperativação do sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) e do sistema nervoso simpático, hiperleptinemia devido à resistência à leptina, baixos níveis circulantes de adiponectina, resistência à insulina com hiperinsulinemia e possivelmente lipotoxicidade cardíaca²¹. Essas condições contribuem para a dilatação e recrutamento capilar, vasodilatação induzida por insulina e disfunção microvascular²³⁻²⁵.

Como resultado, a expansão do volume pode ocorrer devido a vários mecanismos, como a produção de aldosterona e a regulação positiva da neprilisina e do transportador 2 de sódio-glicose (SGLT2)²⁶. O estado inflamatório observado em indivíduos obesos causa disfunção endotelial e redução acentuada da densidade capilar, não apenas no coração, mas também no fígado, pulmões e rins²⁴. Além disso, a leptina pode contribuir para a expansão do volume plasmático, assim como a dilatação e hipertrofia ventricular excêntrica^{27,28}.

Os níveis de peptídeos natriuréticos em indivíduos obesos normalmente estão abaixo dos pontos de corte diagnósticos tradicionais, devido a uma grande expressão de receptores C pelo tecido adipocitário, resultando em degradação mais rápida dos peptídeos natriuréticos em comparação com pacientes não obesos²⁹. Pacientes obesos apresentam expansão de volume, mas a distensibilidade ventricular é limitada, devido, principalmente, à rarefação microvascular cardíaca em conjunto com fibrose miocárdica e pericárdica²⁶.

A fibrose é a consequência comum da inflamação e da disfunção endotelial relacionada ao estresse oxidativo no envelhecimento, hipertensão, diabetes e obesidade, caracterizada pelo crescimento anormal e expansão do intersticial miocárdico, contribuindo para o início e a progressão da doença^{25,29}. Em pacientes obesos, os bloqueadores dos receptores mineralocorticoides diminuem o estresse oxidativo, reduzem a inflamação e a fibrose cardíaca e melhoram as pressões de enchimento diastólico cardíaco aumentadas, além de desempenharem um papel no manejo desses pacientes²⁶.

A obesidade está relacionada a uma relação E/e' elevada e à presença de hipertensão, levando à hipertrofia significativa dos cardiomiócitos, com regulação negativa de MYH6 e regulação positiva de MYH7 e outros genes que podem promover disfunção diastólica. Isso enfatiza a necessidade de caracterização fenotípica específica da comorbidade, uma vez que algumas dessas comorbidades podem contribuir para um pior prognóstico³⁰.

A obesidade e a hipertensão podem contribuir para o desenvolvimento de disfunção diastólica, anormalidades da função mitocondrial, fibrose e inflamação, capazes de exercer um grande impacto na progressão da doença³⁰. Quando a glicemia e a pressão arterial são alteradas, os resultados cardiovasculares adversos aumentam acentuadamente, contribuindo para hipertrofia ventricular, insuficiência

cardíaca e dano glomerular^{24,31}. Em estudo de base populacional com adolescentes, Park et al³² atribuíram à hipertensão arterial a uma combinação de alto débito cardíaco e alta resistência periférica total.

Existem algumas limitações mecânicas na fisiologia respiratória em pacientes obesos, contribuindo para hipoventilação, diminuição da complacência torácica, episódios de apneia e hipopneia durante o sono, policitemia, hipóxia, vasoconstrição pulmonar, hipertensão pulmonar e insuficiência cardíaca. A disfunção diastólica pode ocorrer tanto em homens quanto em mulheres e parece depender do grau de obesidade e ter implicações nos sintomas de dispneia, além de dores articulares, diminuição da fricção muscular e cutânea, que favorecem a diminuição da capacidade de exercício. A atividade física e a redução de peso podem reverter esses sintomas^{22,33,34}.

Os inibidores do SRAA podem ser benéficos no tratamento de pacientes obesos com hipertensão, insuficiência cardíaca e doença renal crônica com albuminúria ou proteinúria. Os inibidores do cotransportador de sódio-glicose-2 (SGLT-2) também podem diminuir a reabsorção tubular proximal de sódio, induzindo assim a contração do volume plasmático sem ativação do sistema nervoso simpático. Além disso, eles também reduzem a adiposidade visceral, perda de peso e os níveis de pressão arterial^{22,24,27}. Em estudo, Burke et al³⁵ levantaram a hipótese de que sacubitril-valsartana pode bloquear a ativação e proliferação de fibroblastos cardíacos, levando à melhora funcional e à hipertrofia induzida por sobrecarga de pressão significativamente melhorada. Considera-se que esse ponto de vista fisiopatológico poderia contribuir em pacientes obesos.

A cirurgia bariátrica, por sua vez, levou à melhora da IC para evitar a necessidade de transplante cardíaco ou perda de peso suficiente para elegibilidade cardíaca. A melhora potencial dos parâmetros relacionados ao diabetes e hipertensão após a cirurgia bariátrica é bem conhecida³⁶.

5.5 DOENÇA RENAL CRÔNICA

Pacientes com doença renal crônica (DRC) apresentam volume sistólico elevado, doença intrínseca do parênquima renal, anemia, ativação dos sistemas neuro-hormonais natriuréticos e antidiuréticos que contribuem para baixa resistência vascular sistêmica e estados de alto débito¹¹. Pacientes com IC de alto débito, por sua vez, têm uma área pressão-volume (PVA) marcadamente aumentada e relação PVA/volume sistólico, que estão diretamente correlacionados com o débito cardíaco. O paciente urêmico apresenta disfunção endotelial e redução da capacidade dos capilares pulmonares para acomodar o aumento do débito cardíaco da fístula, podendo desenvolver hipertensão pulmonar, associada a alterações de remodelamento na vasculatura pulmonar³⁷.

O uso criterioso de diuréticos e a redução da ingestão alimentar de sal e água resultam em redução do volume intravascular. Os inibidores da enzima conversora de angiotensina demonstraram ser úteis no controle da IC

de alto débito¹¹. A oclusão da fístula arteriovenosa (FAV), por sua vez, leva à redução do débito cardíaco e melhora do fornecimento de oxigênio, mesmo em pacientes assintomáticos, sendo a diferença mais marcante na FAV de alto fluxo^{38,39}. A anemia secundária à DRC é um importante fator de risco para o desenvolvimento de hipertrofia ventricular esquerda. A terapia com eritropoietina pode ter um papel na prevenção de IC de alto débito nesses indivíduos⁴⁰.

5.6 GRAVIDEZ E PRÉ-ECLÂMPسيا

Gestantes podem apresentar aumento de 30 a 40% da massa ventricular, ocorrendo hipertrofia concêntrica do ventrículo esquerdo (VE) desde o primeiro ou segundo trimestre de gravidez. O diâmetro do átrio esquerdo já está significativamente aumentado durante as primeiras semanas de gestação^{41,42}. Os diuréticos podem ser úteis no tratamento da pré-eclâmpsia de início tardio, indicando que um aumento na retenção de água pode desempenhar um papel no desenvolvimento da pré-eclâmpsia de início tardio. Se o volume intravascular e o débito cardíaco estiverem elevados e a resistência vascular for baixa na pré-eclâmpsia com crescimento fetal normal, os vasodilatadores podem não ser eficazes, mas os diuréticos sim⁴³.

Betabloqueadores contam com propriedades cronotrópicas e inotrópicas negativas e podem reduzir o débito cardíaco, o que pode ser prejudicial em mulheres com restrição de crescimento fetal. Os antagonistas dos canais de cálcio, por sua vez, possivelmente são mais eficazes na pré-eclâmpsia com restrição de crescimento fetal. Em uma mulher com hipertensão e débito cardíaco elevado, o labetalol e os diuréticos podem ser terapêuticamente mais adequados do que o vasodilatador, uma vez que essas pacientes já estão vasodilatadas e alterações na unidade feto-placentária podem ter consequências graves. As medições cardiográficas de impedância não invasivas do débito cardíaco materno se correlacionam com o percentil de peso ao nascer e estão associadas a diferentes funções do coração, artérias e veias, podendo definir o tratamento na pré-eclâmpsia de baixo e alto débito cardíaco⁴³.

5.7 DOENÇAS HEPÁTICAS

Pacientes cirróticos com hipertensão portal podem apresentar, em estágios tardios de evolução, uma síndrome hiperdinâmica, que cursa com alto débito cardíaco, aumento da frequência cardíaca, elevação do volume sanguíneo e redução da resistência vascular sistêmica total. Anormalidades na excreção de sódio e água e vasodilatação sistêmica podem causar ascite e síndrome hepatorenal⁴⁴⁻⁴⁶.

As derivações arteriovenosas e a redução da degradação dos vasodilatadores circulantes também podem contribuir para a diminuição da resistência vascular sistêmica e a ativação de neuro-hormônios vasoconstritores^{44,45}. A associação entre disfunção autonômica e fadiga foi

identificada em pessoas com cirrose biliar primária, doença hepática gordurosa não alcoólica e hepatite crônica. As células imunes ativadas secretam citocinas que influenciam a atividade do sistema nervoso central que, por sua vez, ativa a saída por meio do sistema nervoso periférico para regular a magnitude de uma resposta imune⁴⁶.

5.8 DOENÇAS PULMONARES

A retenção de líquidos, a vasodilatação e a hipercapnia podem diminuir a resistência vascular sistêmica e desenvolver alto débito cardíaco na maioria dos pacientes com doença pulmonar obstrutiva crônica¹¹. Esses pacientes podem ser tratados com oxigênio, o que melhora o descompasso ventilação-perfusão, broncodilatadores, antibióticos e diuréticos, se necessário. Existe uma combinação de um estado de alto fluxo devido à vasodilatação sistêmica no contexto de remodelação vascular e vasoconstrição pulmonar hipóxica⁴⁷.

5.9 SHUNTS ARTERIOVENOSOS

A FAV pode causar IC de alto débito devido à diminuição da resistência vascular sistêmica, o que leva a um aumento compensatório do débito cardíaco. A FAV pode ser congênita – endotelioma hepático, envolvimento pulmonar ou hepático na telangiectasia hemorrágica hereditária – ou adquirida – iatrogênica ou devido a trauma⁵. A combinação de hipertensão pulmonar e IC de alto débito sugere uma doença cardíaca congênita subjacente com shunt da esquerda para a direita. A presença de fístulas arteriovenosas sistêmicas também tem sido associada à IC de alto débito. Nesse caso, o tratamento de escolha é a excisão cirúrgica do shunt causador, mas algumas vezes a lesão pode ser difícil de localizar ou pode ser demasiado extensa para ser completamente removida⁴⁷.

5.10 ACROMEGALIA

A cardiomiopatia na acromegalia tem sido relatada há muito tempo⁴⁸. A acromegalia afeta significativamente o coração, sendo uma doença de longa duração, caracterizada por aumento da massa ventricular esquerda, com remodelamento excêntrico e função diastólica normal. A acromegalia inicialmente poderia ser caracterizada por massa ventricular esquerda aumentada, com espessura relativa da parede normal, associada a índices Doppler de função diastólica na faixa normal. Além disso, em pacientes acromegálicos, o índice de acidente vascular cerebral e o índice cardíaco são significativamente elevados e a resistência vascular sistêmica é reduzida⁴⁹.

6. DIAGNÓSTICO DE IC DE ALTO DÉBITO

O diagnóstico definitivo de IC de alto débito continua a ser um importante desafio clínico. Embora diretrizes internacionais tenham sido publicadas até o momento para o diagnóstico e tratamento da IC⁵⁰⁻⁵², elas são específicas para IC de baixo débito, com nenhuma ou apenas uma referência

vaga à IC de alto débito. Além disso, a IC de alto débito ocorre frequentemente na presença de doenças cardíacas ou extracardíacas subjacentes, o que complica o desenvolvimento de um algoritmo diagnóstico comum^{10,12}.

Além do diagnóstico, a identificação da etiologia específica do estado de alto débito é importante por diversas razões. Muitas das etiologias são curáveis ou podem causar retenção de líquidos, uma condição refratária à terapia convencional de IC, que pode potencialmente agravar a doença pré-existente⁴. Como a redução da resistência vascular periférica é o mecanismo patológico característico da IC de alto débito, o uso de terapia vasodilatadora indicada para o tratamento da IC congestiva pode reduzir ainda mais a resistência vascular⁵³.

As etapas iniciais no diagnóstico da IC de alto débito se baseiam no exame físico e no histórico do paciente, que dão o direcionamento sobre quais exames devem ser realizados. Pistas diagnósticas adicionais são obtidas a partir de exames laboratoriais e imagens cardíacas – geralmente radiografia de tórax e ecocardiografia⁵⁴. Exames laboratoriais como a avaliação dos níveis séricos de peptídeos natriuréticos (NPs) também são benéficos quando o diagnóstico de IC não é claro, pois níveis elevados sugerem a presença de IC^{51,52}.

A imagem cardíaca também é útil para visualizar e caracterizar anormalidades na função e/ou estrutura cardíaca. Em contraste com a IC de baixo débito, pacientes com IC de alto débito apresentam alto débito cardíaco e/ou índice cardíaco. A detecção de IC clínica no cenário de estado de alto débito confirma o diagnóstico de IC de alto débito^{10,54}.

6.1 HISTÓRICO E EXAME FÍSICO

O histórico e o exame físico completos são muito importantes na avaliação inicial da IC de alto débito. A avaliação do histórico de um paciente sobre condições crônicas anteriores pode auxiliar a determinar a etiologia subjacente da IC de alto débito. Assim como os pacientes com IC de baixo débito, aqueles com IC de alto débito geralmente apresentam queixas de piora progressiva da dispneia em repouso ou aos esforços, intolerância ao exercício, fadiga e retenção de líquidos. Alguns podem apresentar queixas de palpitações ou batimentos cardíacos acelerados⁵⁵.

No exame físico podem estar presentes taquicardia, taquipneia, pressão venosa jugular elevada, estertores pulmonares, derrame pleural e edema pulmonar ou periférico⁵². Em contraste com a IC de baixo débito, as características que levantam a suspeita clínica e/ou o diagnóstico de IC de alto débito incluem periferias quentes, função VE preservada (>45 a 50%), débito cardíaco >8L/min, saturação venosa mista de oxigênio (SvO₂) >70 a 75% e etiologia consistente com estado de alto débito cardíaco⁵⁴. A Tabela 2 mostra as principais diferenças entre IC de baixo e alto débito.

Tabela 2. Diferenças entre sinais e sintomas de IC de baixo e alto débito

SINAIS OU SINTOMAS	SUSPEITA DE IC DE ALTO DÉBITO	SUSPEITA DE IC DE BAIXO DÉBITO
Periferias	Esquentar	Frio
Função VE	Preservada	Disfunção sistólica
Débito cardíaco	>8 L/min	< 4 L/min
Saturação venosa mista de oxigênio (SvO ₂)	>70-75%	<65%
Etiologia consistente com:	Estado de alta produção	Estado de baixa produção

Fonte: Mehta & Dubrey⁵

Os sinais físicos também podem ser úteis no diagnóstico da etiologia subjacente do estado de alto débito. Os sintomas cardíacos da IC de alto débito podem ser secundários ou incidentais em pacientes inicialmente com sintomas da doença subjacente. O hipertireoidismo apresenta uma ampla gama de sintomas cardíacos, como taquicardia, palpitações e dispneia, assim como sinais físicos, como febre, retração palpebral, atraso da pálpebra, tremor, hiperreflexia, hiperatividade e aumento da glândula tireoide⁵⁶⁻⁶⁰.

Os sinais físicos comuns nas doenças mieloproliferativas incluem febre, fadiga, dispneia, aumento dos períodos de sangramento e sinais de esplenomegalia⁴. Pacientes com sepse podem apresentar febre, calafrios, fadiga, perda de apetite, palpitações e alteração do estado mental. No exame físico, esses indivíduos também podem manifestar febre, taquicardia, taquipneia e periferias quentes, enquanto os estágios avançados mostram piora da disfunção miocárdica, insuficiência VE e IC sistólica⁶¹⁻⁶³.

O beribéri cardíaco pode se apresentar com histórico de paciente desnutrido, alcoólatra, em dieta ou bariátrico. No exame físico, as queixas frequentes são dispneia, ortopneia, palpitações e edema periférico, assim como dor em queimação nas periferias e fraqueza muscular^{5,9}. Pacientes com FAV congênita podem apresentar telangiectasia hemorrágica hereditária, na primeira infância, ou síndrome de Osler-Weber-Rendu, na fase adulta, com episódios de sangramento mucocutâneo ou gastrointestinal, enquanto aqueles com FAV adquirida – iatrogênica ou traumática – manifestam dispneia progressiva, ortopneia e edema, além de emoções palpáveis e sopros audíveis sobre a própria FAV⁹.

Pacientes com cirrose hepática geralmente têm histórico de causas como abuso de álcool, hepatite viral, obesidade e doenças autoimunes e os sintomas apresentados incluem fadiga, fraqueza geral, aumento do inchaço, dispnéia, distensão abdominal, amarelamento da pele e dos olhos e hemorragia gastrointestinal⁹. Os pacientes obesos mórbidos, por sua vez, têm um índice de massa corporal (IMC) elevado ≥ 30 kg/m² e no exame físico podem apresentar sinais clínicos de IC com taquicardia^{4,9}. A Tabela 3 fornece um resumo dos sinais físicos cardíacos e extracardíacos relacionados à IC de alto débito.

Tabela 3. Sinais físicos relacionados à doença subjacente causando estado de alto débito

DOENÇA SUBJACENTE	SINTOMAS CARDÍACOS	SINAIS FÍSICOS
Hipertireoidismo	Taquicardia, palpitações e dispnéia	Febre, retração palpebral, lagrimeira palpebral, tremor, hiperreflexia, hiperatividade e aumento da glândula tireoide
Distúrbios mieloproliferativos	Fadiga, dispnéia	Febre, aumento dos períodos de sangramento, sinais de esplenomegalia e alterações no esfregaço de sangue periférico
Sepse	Taquicardia, taquipnéia e periferias quentes	Febre, calafrios, fadiga, perda de apetite, palpitações e alteração do estado mental
Beribéri cardíaco	Dispnéia, ortopnéia, palpitações e edema periférico	História de paciente desnutrido, alcoólatra, em dieta ou bariátrico, dor em queimação nas periferias e fraqueza muscular
Fístula arteriovenosa	Dispnéia, ortopnéia e edema, bem como sopros palpáveis e próprios audíveis sobre a própria FAV	Telangiectasia hemorrágica hereditária ou síndrome de Osler-arrepios e Weber-Rendu com episódios de sangramento mucocutâneo ou gastrointestinal
Cirrose hepática	Fadiga, fraqueza geral e aumento do inchaço e dispnéia.	História de abuso de álcool, hepatite viral, obesidade e doenças autoimunes. Distensão abdominal, amarelecimento da pele e dos olhos e hemorragia gastrointestinal

Obesidade	Sinais de insuficiência cardíaca clínica com taquicardia	Índice de massa corporal (IMC) elevado ≥ 30 kg/m ²
-----------	--	--

6.2 IMAGEM CARDÍACA NÃO INVASIVA

As atuais diretrizes de consenso sobre o diagnóstico de IC recomendam exames de imagem cardíacos para avaliar anormalidades na função e estrutura cardíaca^{64,65}. A radiografia de tórax é importante na avaliação clínica da IC, pois pode indicar cardiomegalia, congestão pulmonar e acúmulo de líquido pleural⁶⁶. Os achados de doença pulmonar e sepse no contexto de pneumonia também são relevantes no diagnóstico de IC de alto débito⁶¹⁻⁶³.

A ecocardiografia, por sua vez, é obrigatória em pacientes com suspeita de IC. Na IC de alto débito, é capaz de demonstrar a função cardíaca normal definida como fração de ejeção do VE [FEVE] >45 a 50% ^{2,64,65}, uma vez que a IC de alto débito pode ocorrer apesar da função sistólica do VE preservada. Os pacientes podem subsequentemente desenvolver dilatação compensatória do VE com ou sem hipertrofia, com consequências deletérias de piora da IC⁵.

6.3 AVALIAÇÃO HEMODINÂMICA INVASIVA

A avaliação da gasometria venosa por medição hemodinâmica invasiva em pacientes com IC é frequentemente necessária quando métodos de medição direta, como o método Fick – consumo de oxigênio/diferença de oxigênio arterial-venoso – ou termodiluição para confirmar o estado de alto débito, não estão disponíveis¹¹. A avaliação da saturação venosa mista de oxigênio (SvO₂) oferece uma estimativa da relação consumo/fornecimento de oxigênio pelo corpo e uma aproximação do débito cardíaco. SvO₂ $>65\%$, por sua vez, está associado a baixo débito cardíaco, enquanto SvO₂ $>75\%$ elevado sugere alto débito cardíaco⁵.

7. PROGNÓSTICO

Embora o prognóstico de pacientes com IC de alto débito não seja bem compreendido, o estudo prospectivo de Reddy et al¹¹ sobre as etiologias da IC associa a etiologia subjacente e o grau de vasodilatação a um mau prognóstico. Os resultados revelam que os pacientes com IC de alto débito tiveram uma taxa de mortalidade aumentada em 3 anos em comparação com controles saudáveis. A taxa de mortalidade diferiu com base na etiologia subjacente. A menor taxa de mortalidade em 5 anos foi associada à obesidade (19%), enquanto as maiores taxas de mortalidade estavam relacionadas à doença hepática (58%) e IC associada à formação de shunt (59%). A vasodilatação excessiva, independentemente da etiologia subjacente, foi associada a um prognóstico suspeito. A mortalidade foi maior em 61% dos pacientes com resistência vascular muito baixa (1.030

dine/m² por s/cm⁵) (61%) em comparação com 36% dos pacientes com resistência vascular sistêmica levemente deprimida ou normal.

8. MÉTODOS DE TRATAMENTO

8.1 TERAPIA PARA INSUFICIÊNCIA CARDÍACA

A terapia médica continua sendo o tratamento primário para pacientes com IC, mas a maioria dos medicamentos são contraindicados ou não são aconselháveis para pacientes com IC de alto débito. O motivo é que, embora tanto na IC de baixo como de alto débito a patogênese final seja a retenção de sal e água, elas diferem no grau de resistência vascular sistêmica^{5,9}. A IC de baixo débito tem resistência vascular sistêmica normal a alta com vasoconstritores circulantes elevados e o tratamento recomendado são antagonistas neuro-hormonais, como inibidores da enzima de conversão da angiotensina (IECA), bloqueadores dos receptores da angiotensina (BRA), antagonistas da aldosterona e betabloqueadores, que foram documentados para melhorar a mortalidade e a morbidade⁶⁵.

Os pacientes com IC de alto débito, por sua vez, apresentam baixa resistência vascular sistêmica e o uso de terapias vasodilatadoras estabelecidas, como IECA, BRA e betabloqueadores com propriedades vasodilatadoras, como carvedilol e nebivolol, são contraindicados, pois podem agravar o quadro da doença. O uso de inotrópicos positivos para receptores beta-adrenérgicos também não é aconselhável em pacientes com IC de alto débito⁶⁴.

Embora as opções de tratamento sejam limitadas para IC de alto débito, existem algumas terapias de suporte, como restrição dietética de sal e água e uso criterioso de diuréticos. O manejo clínico geralmente começa com a intervenção aguda da IC. Com base na gravidade, o tratamento deve ter como alvo a insuficiência respiratória aguda por sobrecarga de volume e hipotensão, quando presente. A medicação inicial pode variar desde terapia diurética intermitente e suplementação de oxigênio até infusão contínua de diurético, ventilação não invasiva com pressão positiva ou intubação. A intervenção respiratória usando alta pressão expiratória final de pico do ventilador para edema pulmonar resistente pode ser útil⁵.

Se houver hipotensão e diminuição da perfusão de órgãos, medicamentos inotrópicos podem ser indicados. Vários adrenérgicos vasoconstritores intravenosos estão disponíveis, incluindo noradrenalina, efedrina, metaraminol e fenilefrina. Esses medicamentos aumentam a resistência vascular sistêmica, agindo nos receptores alfa-adrenérgicos para contrair os vasos sanguíneos periféricos. Porém, são úteis como adjuvantes de curto prazo em situações agudas, enquanto o tratamento da etiologia subjacente está em andamento. Seu uso prolongado não é recomendado, pois podem levar à redução da perfusão de órgãos vitais e taquicardia, devido à ativação de receptores beta-adrenérgicos, como a efedrina⁵.

8.2 TERAPIA PARA CONDIÇÕES SUBJACENTES

Em pacientes que foram estabilizados pela medicação para IC e que não estão mais em estado descompensado, o manejo pode direcionar a etiologia subjacente específica para corrigir a causa da baixa resistência vascular sistêmica ou pode ser administrado juntamente com a medicação para IC^{8,9}. O tratamento do hipertireoidismo visa reduzir os níveis de hormônios tireoidianos circulantes por meio de medicação, radioterapia ou cirurgia, se necessário. Para doenças mieloproliferativas, o cuidado depende da doença subjacente específica e pode envolver o transplante de células hematopoiéticas com base na gravidade dos sintomas⁵⁸⁻⁶⁰.

O tratamento da sepse é baseado nas recomendações das diretrizes da Surviving Sepsis Campaign, que envolve reconhecimento precoce, reanimação imediata e agressiva com fluidos intravenosos e terapia antibiótica com investigação para encontrar a fonte da infecção^{62,63}. Em pacientes com beribéri cardíaco, por sua vez, a deficiência de tiamina é controlada por terapia de reposição de tiamina por um período mínimo de duas semanas⁹. Para o estado de alto débito secundário à doença pulmonar crônica, o tratamento tem como alvo a doença pulmonar subjacente, enquanto pacientes com hipóxia e hipercapnia podem ser tratados com terapia sintomática que visa retardar a progressão da doença subjacente³.

O tratamento da FAV congênita depende da causa subjacente exata e pode incluir terapia médica, embolização invasiva ou incisão cirúrgica. Já o tratamento da FAV adquirida consiste no fechamento ou redução do fluxo sanguíneo. A cirrose hepática em estágio terminal – que é suficiente para causar IC de alto débito – é tratada por transplante de fígado^{3,9}. O uso de terapia dupla de diuréticos de alça e antiminerlocorticoides para gerenciamento de fluidos em pacientes com hipervolemia para limitar o fluxo através de shunts⁶⁵.

9. DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

A base do diagnóstico diferencial de IC de alto débito envolve uma combinação de evidências clínicas de IC – anomalias demonstradas na função e/ou estrutura cardíaca –, estado de alto débito cardíaco e etiologia subjacente consistente com estado de alto débito. As evidências clínicas de IC incluem sintomas cardíacos típicos de IC, sinais físicos e achados de imagem. Os sintomas cardíacos comuns incluem dispneia progressiva aos esforços, edema das extremidades inferiores, edema pulmonar, fadiga e fraqueza geral, enquanto os sinais comuns no exame físico correspondem a pressão venosa jugular elevada, refluxo hepatojugular, terceira bulha cardíaca (ritmo de galope), impulso apical deslocado lateralmente e crepitação. Outros são taquicardia, cardiomegalia e sopro cardíaco. Os sintomas e sinais cardíacos levantam a suspeita de IC, enquanto os exames de imagem cardíacos confirmam o diagnóstico. O diagnóstico diferencial se baseia no elevado débito cardíaco ou índice cardíaco e na presença de extremidades quentes⁶⁷⁻⁷⁰.

10. GESTÃO CLÍNICA

A ênfase no manejo clínico da IC de alto débito é o tratamento da doença subjacente, enquanto o objetivo do tratamento é diminuir/normalizar o débito cardíaco, aumentar a resistência vascular sistêmica e resolver os sintomas cardíacos. Em pacientes com IC de alto débito secundária a FAV sistêmica e sintomas cardíacos refratários à terapia médica máxima, o tratamento se concentra na remoção endovascular ou cirúrgica da FAV. A terapia endovascular é segura e eficaz na resolução dos sintomas cardíacos e na normalização do débito cardíaco na IC de alto débito secundária à FAV iatrogênica^{68,71} e hemangiomas congênitos do couro cabeludo⁷⁰.

Nos casos em que as fístulas são muito grandes para o fechamento endovascular, a remoção cirúrgica pode ser eficaz. A remoção cirúrgica, ligadura ou reparo é eficaz por meio de transplante de fígado em pacientes com doença hepática^{72,73}, nefrectomia em pacientes com doenças renais ou FAV associada à diálise⁷⁴⁻⁷⁶, ligadura e reparos cirúrgicos em FAV pós-traumática⁷⁷, reparo cirúrgico após artroplastia total do joelho⁷⁸ e implante cirúrgico de endoprótese em FAV associada ao implante de marcapasso⁶⁷.

Para pacientes com IC de alto débito secundária à doença com fisiopatologia vasodilatadora, o tratamento médico é uma opção comum. Além da resolução dos sintomas cardíacos, os medicamentos antitireoidianos restauram o estado eutireoidiano em pacientes com hipertireoidismo⁷⁹, metoprolol, furosemida e espironolactona, alívio da dor abdominal na gravidez⁸⁰ e bifosfonatos orais na doença de Paget⁶⁹. Diuréticos e/ou antiangiogênese não são eficazes na resolução de sintomas cardíacos em pacientes com doença hepática⁷³, mas são eficazes na normalização do débito cardíaco em pacientes com mieloma múltiplo e IC de alto débito⁸¹.

REFERÊNCIAS

1. Inamdar A, Inamdar A. Heart failure diagnosis, management and utilization. *J Clin Med*. 2016;5:62.
2. McMurray JJ, Adamopoulos S, Anker SD, Auricchio A, Bohm M, et al. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012. *Eur J Heart Fail*. 2012;14:803-869.
3. Singh S, Sharma S. High-Output Cardiac Failure. In: StatPearls [Internet]. StatPearls Publishing; 2018.
4. Anand IS, Florea VG. High output cardiac failure. *Curr Treat Options Cardiovasc Med*. 2001;3:151-159.
5. Mehta PA, Dubrey SW. High output heart failure. *QJM: Int J Med*. 2009;102:235-241.
6. Roger VL. Epidemiology of heart failure. *Circ Res*. 2013;113:646-659.

7. Roger VL, Go AS, Lloyd-Jones DM, Adams RJ, Berry JD, et al. Heart disease and stroke statistics—2011 update: a report from the American Heart Association. *Circulation*. 2011;123:e18-209.
8. Swedberg K, Cleland J, Dargie H, Drexler H, Follath F, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic heart failure: executive summary (update 2005) The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Chronic Heart Failure of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J*. 2005;26:1115-1140.
9. Dharmendra J, Subramanian G, Aviraj C, Balaji V. High-Output Heart Failure: Diagnosis and Management. 2016:501-507.
10. Gonzalez J, Delafosse C, Fartoukh M, et al. Comparison of bedside measurement of cardiac output with the thermodilution method and the fick method in mechanically ventilated patients. *Crit Care* 2003; 7(2): 171-8.
11. Reddy YNV, Melenovsky V, Redfield MM, Nishimura RA, Borlaug BA. High-output heart failure: A 15-Year Experience. *J Am Coll Cardiol* 2016; 68(5): 473-82.
12. Fattori A, Oliveira DC, Castilho RF, Coelho OR. Sickle-cell anemia and latent diastolic dysfunction: Echocardiographic alterations. *Arq Bras Cardiol* 2015; 104(4): e30-3.
13. Mehari A, Alam S, Tian X, et al. Hemodynamic predictors of mortality in adults with sickle cell disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2013; 187(8): 840-7.
14. Detterich JA, Sangkatumvong S, Kato R, et al. Patients with sickle cell anemia on simple chronic transfusion protocol show sex differences for hemodynamic and hematologic responses to transfusion. *Transfusion* 2013; 53(5): 1059-68.
15. Martins WdeA, Lopes HF, Consolim-Colombo FM, Gualandro SdeF, Arteaga-Fernández E, Mady C. Cardiovascular autonomic dysfunction in sickle cell anemia. *Auton Neurosci* 2012; 166(1-2): 54-9.
16. Martins WA, Mesquita ET, Cunha DM, Pinheiro LAF, Pareto RC Junior, Romeo JLM. Estudo ecodopplercardiográfico em adolescentes e adultos jovens portadores de anemia falciforme. *Arq Bras Cardiol* 1999; 73(6): 463-8.
17. Gabrielli A, Caruso L, Stacpoole PW. Early recognition of acute cardiovascular beriberi by interpretation of hemodynamics. *J Clin Anesth* 2001; 13(3): 230-8.
18. Akpan T, Peschard S, Brinkane AH, Bergheul S, Leroy-Terquem E, Levy R. Right heart failure caused by thiamine deficiency (cardiac beriberi). *Presse Med* 2000; 29(5): 240-1.

19. Lozano HF, Sharma CN. Reversible pulmonary hypertension, tricuspid regurgitation and right-sided heart failure associated with hyperthyroidism: case report and review of the literature. *Cardiol Rev* 2004; 12(6): 299-305.
20. Fazio S, Palmieri EA, Lombardi G, Biondi B. Effects of thyroid hormone on the cardiovascular system. *Recent Prog Horm Res* 2004; 59: 31-50.
21. Riaz K, Forker AD, Isley WL, Hamburg MS, McCullough PA. Hyperthyroidism: a “curable” cause of congestive heart failure—three case reports and a review of the literature. *Congest Heart Fail* 2003; 9(1): 40-6.
22. Zhai AB, Haddad H. The impact of obesity on heart failure. *Curr Opin Cardiol* 2017; 32(2): 196-202.
23. Alpert MA, Karthikeyan K, Abdullah O, Ghadban R. Obesity and cardiac remodeling in adults: Mechanisms and clinical implications. *Prog Cardiovasc Dis* 2018; 61(2): 114-23.
24. Singer GM, Setaro JF. Secondary hypertension: Obesity and the metabolic syndrome. *J Clin Hypertens (Greenwich)* 2008; 10(7): 567-74.
25. Upadhyya B, Amjad A, Stacey RB. Optimizing the management of obese hfpef phenotype: Can we mind both the heart and the kidney? *J Card Fail* 2020; 26(2): 108-11.
26. Packer M, Kitzman DW. Obesity-related heart failure with a preserved ejection fraction: The mechanistic rationale for combining inhibitors of aldosterone, neprilysin, and sodium-glucose cotransporter- 2. *JACC Heart Fail* 2018; 6(8): 633-9.
27. Packer M. Leptin-aldosterone-neprilysin axis: Identification of its distinctive role in the pathogenesis of the three phenotypes of heart failure in people with obesity. *Circulation* 2018; 137(15): 1614-31.
28. Trivedi T, Liu J, Probst J, Merchant A, Jhones S, Martin AB. Obesity and obesity-related behaviors among rural and urban adults in the USA. *Rural Remote Health* 2015; 15(4): 3267.
29. Madamanchi C, Alhosaini H, Sumida A, Runge MS. Obesity and natriuretic peptides, BNP and NT-proBNP: mechanisms and diagnostic implications for heart failure. *Int J Cardiol* 2014; 176(3): 611-7.
30. Oatmen KE, Cull E, Spinale FG. Heart failure as interstitial cancer: Emergence of a malignant fibroblast phenotype. *Nat Rev Cardiol* 2019.
31. Brandt MM, Nguyen ITN, Krebber MM, et al. Limited synergy of obesity and hypertension, prevalent risk factors in onset and progression of heart failure with preserved ejection fraction. *J Cell Mol Med* 2019; 23(10): 6666-78.
32. Park C, Fraser A, Howe LD, et al. Elevated blood pressure in adolescence is attributable to a combination of elevated cardiac output and total peripheral resistance. *Hypertension* 2018; 72(5): 1103-8.

33. Sheriff DD. Role of mechanical factors in governing muscle blood flow. *Acta Physiol (Oxf)* 2010; 199(4): 385-91.
34. Parameswaran K, Todd DC, Soth M. Altered respiratory physiology in obesity. *Can Respir J* 2006; 13(4): 203-10.
35. Burke RM, Lighthouse JK, Mickelsen DM, Small EM. Sacubitril/- valsartan decreases cardiac fibrosis in left ventricle pressure overload by restoring pkg signaling in cardiac fibroblasts. *Circ Heart Fail* 2019; 12(4): e005565.
36. Albert CL. Morbid obesity as a therapeutic target for heart failure. *Curr Treat Options Cardiovasc Med* 2019; 21(10): 52.
37. Yigla M, Abassi Z, Reisner SA, Nakhoul F. Pulmonary hypertension in hemodialysis patients: An unrecognized threat. *Semin Dial* 2006; 19(5): 353-7.
38. Ghio S, Fortuni F, Greco A, et al. Dobutamine stress echocardiography in pulmonary arterial hypertension. *Int J Cardiol* 2018; 270: 331-5.
39. Aitken E, Kerr D, Geddes C, Berry C, Kingsmore D. Cardiovascular changes occurring with occlusion of a mature arteriovenous fistula. *J Vasc Access* 2015; 16(6): 459-66.
40. Sikole A, Polenakovic M, Spiroska V, Polenakovic B, Klinkmann H, Scigalla P. Recurrence of left ventricular hypertrophy following cessation of erythropoietin therapy. *Artif Organs* 2002; 26(2): 98-102.
41. Tamás P. Early and late preeclampsia are characterized by high cardiac output, but in the presence of fetal growth restriction, cardiac output is low: Insights from a prospective study. *Am J Obstet Gynecol* 2018; 219(6): 627.
42. Lees C, Ferrazzi E. Relevance of haemodynamics in treating pre-eclampsia. *Curr Hypertens Rep* 2017; 19(9): 76.
43. Tamás P, Hantosi E, Farkas B, Ifi Z, Betlehem J, Bódis J. Preliminary study of the effects of furosemide on blood pressure during late-onset pre-eclampsia in patients with high cardiac output. *Int J Gynaecol Obstet* 2017; 136(1): 87-90.
44. Licata A, Mazzola A, Ingrassia D, Calvaruso V, Cammà C, Craxì A. Clinical implications of the hyperdynamic syndrome in cirrhosis. *Eur J Intern Med* 2014; 25(9): 795-802.
45. La Villa G, Gentilini P. Hemodynamic alterations in liver cirrhosis. *Mol Aspects Med* 2008; 29(1-2): 112-8.
46. McAvoy NC, Semple S, Richards JM, et al. Differential visceral blood flow in the hyperdynamic circulation of patients with liver cirrhosis. *Aliment Pharmacol Ther* 2016; 43(9): 947-54
47. Acou WJ, De Buyzere M, De Pauw M. Pulmonary hypertension is not a diagnosis. *Acta Cardiol* 2010; 65(5): 575-9.

48. Kawamura Y, Yamazaki J, Okuzumi I, et al. Evaluation of myocardial blood flow and cardiac functional change in acromegaly. *Kaku Igaku* 1991; 28(1): 19-25.
49. Fazio S, Cittadini A, Biondi B, et al. Cardiovascular effects of short-term growth hormone hypersecretion. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85(1): 179-82.
50. Werawatganon T, Punyatavorn S, Chatkaew P, Bunburaphong P. Validity and reliability of cardiac output by arterial thermodilution and arterial pulse contour analysis compared with pulmonary artery thermodilution in intensive care unit. *J Med Assoc Thai* 2003; 86(Suppl. 2): S323-30.
51. Sikole A, Polenakovic M, Spiroska V, Polenakovic B, Klinkmann H, Scigalla P. Recurrence of left ventricular hypertrophy following cessation of erythropoietin therapy. *Artif Organs* 2002; 26(2):98-102.
52. Tamás P. Early and late preeclampsia are characterized by high cardiac output, but in the presence of fetal growth restriction, cardiac output is low: Insights from a prospective study. *Am J Obstet Gynecol* 2018; 219(6): 627.
53. Aitken E, Kerr D, Geddes C, Berry C, Kingsmore D. Cardiovascular changes occurring with occlusion of a mature arteriovenous fistula. *J Vasc Access* 2015; 16(6): 459-66.
54. Anand IS. High-output heart failure revisited. *J Am Coll Cardiol* 2016; 68(5): 483-6.
55. Lees C, Ferrazzi E. Relevance of haemodynamics in treating pre-eclampsia. *Curr Hypertens Rep* 2017; 19(9): 76.
56. Vargas-Uricoechea H, Bonelo-Perdomo A, Sierra-Torres CH. Effects of thyroid hormones on the heart. *Clínica e Investigación en Arteriosclerosis*. 2014;26:296-309.
57. Ho WJ, Chen ST, Tsay PK, Wang CL, Hsu TS, et al. Enhancement of endothelium-dependent flow-mediated vasodilation in hyperthyroidism. *Clin Endocrinol*. 2007;67:505-511.
58. Biondi B. Heart failure and thyroid dysfunction. *Eur J Endocrinol*. 2012;6:EJE-12.
59. Brewster WR, Isaacs JP, Osgood PF, King TL. The hemodynamic and metabolic interrelationships in the activity of epinephrine, norepinephrine and the thyroid hormones. *Circulation*. 1956;13:1-20.
60. Dalan R, Leow M. Cardiovascular collapse associated with beta blockade in thyroid storm. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*. 2007;115:392-396.
61. Parrillo JE. Pathogenetic mechanisms of septic shock. *N Engl J Med*. 1993;328:1471-1477.

62. Rotheram Jr EB. High output congestive heart failure in septic shock. *Chest*. 1989;95:1367-1368.
63. Bone RC, Grodzin CJ, Balk RA. Sepsis: a new hypothesis for pathogenesis of the disease process. *Chest*. 1997;112:235-244.
64. Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, Butler J, Casey DE, et al. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of heart failure: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol*. 2013;62:e147-239.
65. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, Bueno H, Cleland JG, 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;37:2129-2200.
66. Cardinale L, Priola AM, Moretti F, Volpicelli G. Effectiveness of chest radiography, lung ultrasound and thoracic computed tomography in the diagnosis of congestive heart failure. *World J Radiol*. 2014;6:230-237.
67. Muller-Edenborn B, Allgeier J, Hartmann R, Zeller T, Arentz T. High-output heart failure due to subclavian vessel fistula as a late complication following implantation of a biventricular pacemaker. *Heart Rhythm case reports*. 2016;2:425.
68. Park T, Park SH, Arora A. Delayed High Output Heart Failure due to Arteriovenous Fistula Complicated with Herniated Disc Surgery. *Journal of Korean medical science*. 2016;31:2051-2053.
69. Palleschi L, Nunziata E. Severe congestive heart failure in elderly patient with Paget's disease. *Geriatric Care*. 2017;3.
70. Shah SS, Snelling BM, Sur S, Ramnath AR, Bandstra ES, et al. Scalp congenital hemangioma with associated high-output cardiac failure in a premature infant: Case report and review of literature. *Interv Neuroradiol*. 2017;23:102-106.
71. Singh S, Singh S, Jyothimallika J, Lynch TJ. May-Thurner syndrome: High output cardiac failure as a result of iatrogenic iliac fistula. *World Journal of Clinical Cases: WJCC*. 2015;3:318.
72. Braverman AC, Steiner MA, Picus D, White H. High-output congestive heart failure following transjugular intrahepatic portal-systemic shunting. *Chest*. 1995;107:1467-1469.
73. Elwir S, Martin CM, Chinnakotla S, Reding M, Lake J, et al. Liver Transplantation for High Output Heart Failure Secondary to HHT: A Case Report and Review of the Literature. *J Gastrointest Dig Syst*. 2015;5:331.

74. Korn TS, Thurston JM, Sherry CS, Kawalsky DL. High-output heart failure due to a renal arteriovenous fistula in a pregnant woman with suspected preeclampsia. *Mayo Clinic Proceedings*. 1998;73:888-892.
75. Khan I, Saxena GN, Keshwani P, Srivastava S, Singh S, et al. Irreversible Thyrotoxic Dilated Cardiomyopathy: Case Reports and Review of Literature. *Indian Journal of Clinical Practice*. 2013;23:795-797.
76. Goh MA, Ali JM, Lagaac R, Barlow AD, Pettigrew GJ. High output cardiac failure following formation of an axillo-iliac arteriovenous graft for haemodialysis. *The journal of vascular access*. 2016;17:7-9.
77. Hayek S, Kung R, Barb I, Master V, Al S, Clements S. Digging deep: high output heart failure in renal cell carcinoma. *Am J Med*. 2014;127:22-24.
78. Manghat NE, Broadley AJ, Puckett MA, Isaacs J, Currie I. High Output Cardiac Failure Caused by Popliteal Pseudoaneurysm and Arteriovenous Fistula Following Total Knee Replacement Simulating Severe Aortic Stenosis. *EJVES Extra*. 2003;6:10-14.
79. Chen J, Liu M, Ke J, Shang B, Zhu Z, et al. An unusual cause of high-output heart failure: renal arteriovenous fistula after nephrectomy. *Circulation: Heart Failure*. 2014;7:378-379.
80. Goussous T, Haynes A, Najarian K, Daccarett M, David S. Hereditary hemorrhagic telangiectasia presenting as high output cardiac failure during pregnancy. *Cardiology research and practice*. 2009.
81. Robin J, Fintel B, Pikovskaya O, Davidson C, Cilley J, et al. Multiple myeloma presenting with high-output heart failure and improving with anti-angiogenesis therapy: two case reports and a review of the literature. *Int J Med Case Reports*. 2008;2:229.

CAPÍTULO 17

MÉTODOS CONTEMPORÂNEOS DE GESTÃO DOS ANEURISMAS DA AORTA TORÁCICA: PATOLOGIA, DIAGNÓSTICO E OPÇÕES DE TRATAMENTO

Claudio Alves Senne;
Guilherme Ruiz Polatto;
Livia Huck;
Mariana de Paula Peres;
Renan Murilo Dias de Moraes;
Renato Cabral de Paula;
Rodolfo Nichalas Samker Nascimento de Souza;
Tiago Cherbo;
Delfino da Costa Machado Filho.

RESUMO

Os aneurismas da aorta torácica (AAT) representam uma condição grave e potencialmente fatal, caracterizada pela dilatação anormal da parede da aorta na região do tórax. Essa dilatação pode ocorrer devido a uma variedade de fatores, incluindo aterosclerose, hipertensão arterial, trauma ou doenças genéticas, como a síndrome de Marfan. Embora muitos aneurismas da aorta torácica sejam assintomáticos, podem apresentar sintomas graves quando ocorre ruptura ou dissecção da parede arterial, resultando em dor torácica intensa, dificuldade respiratória e até mesmo choque circulatório. O diagnóstico precoce é essencial para prevenir complicações graves e geralmente envolve o uso de técnicas de imagem avançadas, como a tomografia computadorizada e a ressonância magnética. O tratamento varia de acordo com o tamanho do aneurisma, da presença de sintomas e do risco de complicações. Em muitos casos, a vigilância cuidadosa com acompanhamento regular é suficiente, enquanto em outros casos, pode ser necessária intervenção cirúrgica para reparo do aneurisma ou implante de prótese endovascular. Avanços recentes na compreensão da fisiopatologia dos aneurismas da aorta torácica têm levado a uma melhoria significativa nas estratégias de diagnóstico e tratamento. A abordagem multidisciplinar, envolvendo cardiologistas, cirurgiões vasculares, radiologistas e geneticistas, é fundamental para fornecer o melhor cuidado ao paciente.

Palavras-chave: Aneurisma da aorta torácica. Aorta torácica. Aneurisma aórtico. Aterosclerose aórtica. Dissecção aórtica.

1. DEFINIÇÃO

O aneurisma da aorta é uma doença definida como dilatação da aorta com aumento do diâmetro pelo menos 50% maior do que o esperado para o mesmo segmento aórtico em indivíduos não afetados da mesma idade e sexo. Os aneurismas da aorta são descritos por seu tamanho, localização, morfologia e causa. Existem diferenças estruturais marcantes entre a aorta torácica e abdominal. Diferentes origens embriológicas desses segmentos provavelmente levam a essas diferenças e à heterogeneidade patológica resultante¹.

A maioria dos indivíduos acometidos é diagnosticada incidentalmente no estágio assintomático ou identificada no contexto de padrões de doença síndrômica. A degeneração medial com fragmentação das fibras elásticas é o mecanismo subjacente à formação do aneurisma da aorta torácica (AAT)². As alterações microscópicas nas aortopatias genéticas se assemelham às alterações degenerativas, mas ocorrem em idade mais precoce³. A incidência de AAT é estimada em cerca de 6 a 10 casos por 100.000 pessoas/ano, com incidência geral estável com base no banco de dados do Rochester Epidemiology Project³⁻⁵.

2. CLASSIFICAÇÃO

Síndrome de Marfan (SMF), síndrome de Loeys-Dietz (SLD), síndrome vascular de Ehlers-Danlos, síndrome de Turner, válvula aórtica bicúspide (VAB) e doença familiar do aneurisma da aorta torácica são algumas das condições genéticas comuns que estão associados ao AAT. Alguns são distúrbios de um único gene, enquanto outros são mais complexos/poligênicos. O padrão de herança em SMF e SLD é autossômico dominante. É possível que a história familiar seja negativa quando uma nova variação na sequência genética se desenvolve no paciente índice. Na doença familiar do aneurisma da aorta torácica, o teste genético tem um rendimento menor do que nas aortopatias síndrômicas, mas ainda identifica uma mutação causadora da doença em cerca de 20% dos casos^{6,7}.

O padrão de herança na VAB é melhor descrito como agrupamento familiar e os resultados dos testes genéticos geralmente são negativos. Uma história familiar completa pode produzir evidências de AAT, uma condição síndrômica, VAB ou morte prematura em membros da família. Um exame físico direcionado procura características extracardíacas e cardíacas de displasia do tecido conjuntivo. Os achados do exame cutâneo incluem estrias, cicatrizes atróficas e pele translúcida. Os achados do tecido conjuntivo musculoesquelético incluem estatura alta, membros longos, escoliose e deformidades pectus. Os achados cardíacos são aqueles que sugerem VAB e doença mixomatosa da valva mitral, incluindo cliques de ejeção aórtica, ejeção aórtica e sopros regurgitantes, e cliques mesossistólicos apicais com sopros apicais sistólicos tardios ou holossistólicos⁸.

A imagem multimodal é usada para identificar aneurismas da aorta, aneurismas arteriais e tortuosidade arterial. Em pacientes com VAB, a ressonância magnética (RM) de fluxo quadridimensional pode ser usada para identificar padrões de fluxo alterados e estresse de cisalhamento da parede aórtica, que podem causar dilatação aórtica. Embora essa tecnologia possa fornecer informações adicionais sobre a progressão do aneurisma, ela permanece em investigação. Atualmente não é usado o algoritmo de tomada de decisão para selecionar pacientes para cirurgia profilática. Os testes genéticos estão agora disponíveis e têm um custo mais baixo do que no passado. Vários laboratórios oferecem painéis de testes genéticos AAT, que muitas vezes são cobertos por seguros médicos⁸.

O teste genético é mais útil em pacientes jovens, naqueles com provável aortopatia síndrômica e naqueles com padrão familiar de aneurisma da aorta. O uso de testes genéticos está claramente estabelecido em condições síndrômicas como SMF e SLD⁸. As diretrizes do American College of Cardiology/American Heart Association (ACC/AHA) para o tratamento da doença aórtica também recomendam testes genéticos em pacientes com histórico familiar positivo, especialmente se tiverem menos de 60 anos. Uma consulta médica de genética ajuda a determinar qual os pacientes se beneficiarão dos testes de painel de aortopatia e também é útil na interpretação dos resultados e no aconselhamento dos pacientes⁹.

3. EPIDEMIOLOGIA

Anatomicamente, os aneurismas da aorta são referidos como aneurismas da aorta torácica (AAT), aneurismas da aorta abdominal (AAA) e aneurismas da aorta toraco-abdominal (AATA), sendo esses últimos resultados de vários graus de dilatação contínua da aorta descendente que se estende até a aorta na cavidade abdominal¹⁰. Embora tanto o AAT quanto o AAA compartilhem uma série de semelhanças, cada um tem suas próprias características, que contribuem para a fisiopatologia, o diagnóstico, as variações no manejo e a vigilância em longo prazo.

O AAT se refere à doença aórtica na cavidade torácica, que começa ao nível da válvula aórtica e se estende até a 12^a vértebra torácica ao nível do hiato diafragmático, sendo um processo indolente com uma incidência anual de aproximadamente 6 a 10 casos por 100.000 pacientes/ano, embora a incidência seja provavelmente subestimada dada a natureza assintomática da doença, a falta de diretrizes de triagem de rotina e a alta mortalidade pré-hospitalar em casos de doença aguda. dissecção ou ruptura aórtica^{10,11}. Pode afetar vários segmentos da aorta. Sabe-se que a maioria dos AAT – cerca de 60% – ocorre na raiz da aorta ou na aorta ascendente, enquanto quase 10% podem afetar o arco aórtico^{12,13}. Não é incomum que pacientes com doença aórtica tenham aneurismas em vários locais, pois AAT e AAA ocorrem concomitantemente em aproximadamente 20% dos indivíduos¹⁴.

4. FISIOPATOLOGIA DOS ANEURISMAS DA AORTA TORÁCICA

Uma característica patognomônica dos AAT é a degeneração medial cística, um processo caracterizado pela depleção de células musculares lisas vasculares (vSMCs), defeitos na arquitetura do colágeno, fragmentação de fibras elásticas e acúmulo de proteoglicanos na mília aórtica¹⁵. Normalmente, a aorta é composta por três camadas: íntima, média e adventícia. A túnica íntima – a camada mais interna do vaso – consiste em uma única fileira de endotélio vascular e sustenta a lâmina elástica interna, enquanto a túnica média – a camada intermediária – é formada por fibras elásticas orientadas concêntrica e longitudinalmente. Ambas são responsáveis pela resistência à tração e elasticidade da aorta. A túnica adventícia – a camada mais externa da aorta –, por sua vez, é composta de abundante tecido conjuntivo, vasa vasorum e feixes nervosos que sustentam e ancoram o vaso do lado de fora¹⁶.

Em uma aorta torácica saudável, as vSMCs produzem a matriz extracelular (MEC), que contém principalmente de colágeno e elastina, as proteínas essenciais da parede aórtica. As fibras elásticas são distensíveis com baixa resistência à tração, e as fibras colágenas fornecem resistência à tração em pressões mais altas, permitindo que a aorta atue como um reservatório elástico capaz de absorver o fluxo sanguíneo pulsátil sistólico do coração esquerdo antes de distribuir o sangue a jusante durante a diástole. Proteínas MEC e vSMCs formam uma unidade funcional que mantém a resistência à tração aórtica. Histologicamente, em comparação com uma aorta ascendente normal, os AAT apresentam mais desorganização e fragmentação das fibras elásticas mediais. Em comparação, os AAA exibem uma destruição ainda mais generalizada das fibras elásticas mediais, juntamente com a substituição da MEC fibrocolágena^{17,18}.

Vários estudos relataram que a disfunção do vSMC continua sendo um fator chave na formação e progressão da doença aneurismática. Tanto no AAT quanto no AAA, a ruptura homeostática da MEC promove instabilidade do vSMC, descolamento, migração subsequente e apoptose. A doença aneurismática também afeta a capacidade das vSMCs de passarem por uma mudança entre fenótipos sintéticos e contráteis. As vSMCs contráteis desempenham um papel central na mecanotransdução e na integridade dos vasos e expressam um maior número de marcadores contráteis, enquanto as vSMCs sintéticas representam o fenótipo proliferativo¹⁹⁻²¹.

Durante a progressão do aneurisma, o equilíbrio entre vSMCs contráteis e proliferativas é alterado para vSMCs sintéticos, que está associado ao aumento da produção de enzimas proteolíticas por vSMCs proliferativas e subsequente formação de aneurisma, embora o mecanismo exato desse processo permaneça desconhecido²¹.

5. GENÉTICA DOS ANEURISMAS DA AORTA TORÁCICA

5.1 SÍNDROME DE MARFAN

A síndrome de Marfan (SMF) é uma doença autossômica dominante do tecido conjuntivo com prevalência de 2 a 3 por 10.000 pessoas²¹. Ocorre

mais comumente devido a uma mutação FBN1, localizada no cromossomo 15q21.1, que codifica uma glicoproteína rica em cisteína, a fibrilina-1, considerada um componente essencial das microfibrilas de ligação ao cálcio incorporadas na MEC, que fornece suporte estrutural de força a vários tecidos. É mais prevalente na túnica adventícia e na túnica média da aorta. Até o momento, mais de 1.800 mutações com vários graus de penetrância foram descritas^{22,23}.

A SMF é comumente herdada em um padrão autossômico dominante, mas mutações de novo podem ocorrer e são responsáveis por cerca de um terço de todos os casos. Esse distúrbio produz alterações significativas nas fibras conjuntivas dos sistemas musculoesquelético, ocular e cardiovascular, afetando o desenvolvimento e a função de múltiplos órgãos. As manifestações cardiovasculares mais comuns incluem a formação de aneurisma da aorta do seio de Valsalva, aneurisma da aorta torácica descendente e abdominal, prolapso da válvula mitral e dilatação da artéria pulmonar. A tortuosidade aórtica é uma manifestação incomum e considerada um marcador de piores desfechos cardiovasculares²⁴.

Vários mecanismos pelos quais as mutações do FBN1 contribuem para a doença da aorta torácica foram propostos. Mutações de FBN1 podem levar ao aumento da suscetibilidade à proteólise induzida por MMP, embora esses efeitos possam ser neutralizados pela administração de doxiciclina, um conhecido inibidor inespecífico de MMP, como demonstrado em um modelo de camundongo. Além disso, a administração de doxiciclina pode ser superior à do betabloqueador, devido à sua capacidade de normalizar a rigidez aórtica, a contratilidade do músculo liso e o relaxamento aórtico²⁵. Outro mecanismo proposto para doença da aorta torácica na SMF envolve o fator transformador de crescimento $\beta 1$ (TGF- $\beta 1$). O aumento da ativação do TGF- $\beta 1$ e das mães subsequentes contra a sinalização do homólogo decapentaplégico 2 (SMAD2) na SMF pode contribuir para a apoptose do vSMC e impedir a cicatrização do tecido aórtico²⁶.

A SMF neonatal – um genótipo e fenótipo distintos no espectro de Marfan – é caracterizada por doença multivalvular de início precoce e rapidamente progressiva, com insuficiências graves das válvulas tricúspide e mitral. Seu prognóstico é ruim, com quase 95% de mortalidade por insuficiência cardíaca congestiva no primeiro ano de vida^{27,28}. Em comparação com o tipo neonatal, a forma clássica da SMF permite a sobrevivência até à idade adulta, mas a esperança média de vida ainda é significativamente reduzida quando comparada com a população em geral. A principal causa de morbidade e mortalidade nessa população de pacientes está associada à dissecação ou ruptura aguda da aorta, sendo responsável por quase 80% das mortes²⁹⁻³¹.

O manejo da SMF se concentra na prevenção das manifestações primárias da doença e inclui terapia médica com agentes que reduzem o estresse hemodinâmico na parede aórtica. Estudos demonstraram benefícios do uso prolongado de bloqueio beta-adrenérgico em pacientes de todas as

faixas etárias, incluindo crianças pequenas. Descobriu-se que os pacientes que receberam betabloqueadores apresentaram crescimento mais lento da raiz da aorta e melhorou a sobrevida em comparação com a população não tratada, embora alguns ainda tenham progredido para desenvolver complicações cardiovasculares que justificam intervenção cirúrgica^{32,33}.

Resultados semelhantes foram relatados em estudos utilizando bloqueio do receptor de angiotensina (BRA), incluindo proteção aditiva quando usado em combinação com betabloqueadores³⁴⁻³⁷. As diretrizes do ACC/AHA sobre o tratamento da doença aórtica recomendam o início do bloqueio beta-adrenérgico ou um BRA administrado em doses máximas toleradas como uma recomendação de classe I³⁸.

A imagem cardíaca é essencial, não apenas para estabelecer o diagnóstico, mas também para acompanhar a progressão da doença. As diretrizes do ACC/AHA recomendam imagens de diagnóstico e vigilância por meio de um ecocardiograma transtorácico (ETT) para avaliar a patologia valvar e monitorar alterações no tamanho da raiz da aorta e da aorta torácica ascendente, e/ou uma tomografia computadorizada ou ressonância magnética da aorta torácica, se a raiz da aorta ou a aorta ascendente for visualizada de forma subótima (recomendação classe I)³⁸.

Os exames de imagem devem ser realizados 6 meses após o diagnóstico inicial para avaliar a taxa de crescimento da aorta e podem ser seguidos de exames de imagem de vigilância anuais se os diâmetros da aorta estiverem estáveis. O tamanho do aneurisma e a taxa de crescimento aneurismático são fatores-chave na determinação do momento do reparo operatório³⁹.

A intervenção cirúrgica para substituir a raiz da aorta e aorta ascendente por um enxerto valvar composto (CVG) é recomendada quando o diâmetro da raiz da aorta é ≥ 5 cm (recomendação de classe I), embora o tratamento cirúrgico mais precoce possa ser considerado em pacientes com diâmetro da raiz da aorta $\geq 4,5$ cm e características de alto risco, como história familiar de dissecação aórtica, rápido crescimento aneurismático ($\geq 0,3$ cm/ano), raiz aórtica difusa e dilatação da aorta ascendente ou tortuosidade acentuada da artéria vertebral (recomendação classe IIa) ou com cruz – relação entre área seccional da aorta e altura do paciente ≥ 10 cm²/m (recomendação classe IIa)^{38,40}.

O teste genético pode ser considerado em pacientes com características de SMF, doença da aorta torácica de início precoce, aqueles com história familiar conhecida de aneurismas ou dissecações aórticas, intracranianas ou periféricas, ou história familiar de morte súbita inexplicável em uma primeira ou segunda fase. A imagem da aorta torácica dos familiares dos indivíduos afetados também é recomendada³⁸.

5.2 SÍNDROME DE LOEYS-DIETZ

A síndrome de Loeys-Dietz (SLD) é uma doença rara e autossômica dominante do tecido conjuntivo associada a mutações nos genes do receptor

beta do fator de crescimento transformador (TGF β R1 / TGF β R2), no gene SMAD3 e nos genes TGF β 2/ TGF β 3. A herança de novo também pode ser observada. O distúrbio é caracterizado por envolvimento sistêmico generalizado, incluindo anormalidades craniofaciais, musculoesqueléticas, neurológicas e vasculares. Os fenótipos existentes de SLD são divididos em 5 tipos, refletindo sua gravidade, sendo o tipo 1 o fenótipo mais grave e o tipo 5 o menos grave. Todos os fenótipos da síndrome SLD apresentam riscos cardiovasculares significativos, embora o espectro clínico completo dessa doença permaneça desconhecido. Semelhante à SMF, os aneurismas da raiz da aorta são comuns e podem estar associados à insuficiência aórtica⁴¹.

Outras características cardiovasculares incluem tortuosidade arterial difusa, aneurismas que afetam os ramos arteriais do pescoço e vasos intracranianos, juntamente com a aorta torácica e abdominal e seus ramos distais, defeitos cardíacos congênitos, como válvula aórtica bicúspide, persistência do canal arterial e defeitos do septo atrial. Aneurismas da artéria coronária e dissecções espontâneas da artéria coronária também foram relatados^{42,43}. Estudos verificaram que a sobrevida média de pacientes com SLD é de cerca de 37 anos de idade, e observou-se que a mortalidade ocorre principalmente devido a dissecções da aorta torácica ou abdominal, ruptura ou hemorragia cerebral grave. Dissecções aórticas podem ocorrer sem dilatação arterial acentuada^{44,45}.

A SLD demonstra uma prevalência semelhante de formação de aneurisma aórtico em comparação com outras aortopatias hereditárias, como a SMF, a síndrome vascular de Ehlers-Danlos ou a síndrome de Turner. Porém, o risco de dissecções é muito maior em pacientes com SLD e tende a ocorrer em idades mais jovens⁴⁶. As diretrizes do ACC/AHA recomendam um ETT basal para determinar inicialmente o diâmetro da raiz da aorta e da aorta ascendente, seguido por uma repetição do exame 6 meses depois para avaliar a taxa de crescimento da aorta (recomendação classe I). Se a doença estiver estável aos 6 meses, recomenda-se vigilância anual. Em pacientes com aorta dilatada ou dissecada no início do estudo, deve-se realizar vigilância anual com TC ou RM (recomendação de classe I)³⁸.

Devido à propensão de os aneurismas afetarem os ramos arteriais – que vão desde o pescoço e vasos intracranianos até a aorta torácica e abdominal e seus ramos distais – os pacientes com SLD se beneficiam de uma triagem inicial da cabeça à pelve com tomografia computadorizada ou ressonância magnética (recomendação de classe I). Semelhante ao tratamento médico da SMF, as diretrizes do ACC/AHA também recomendam o tratamento médico com doses máximas toleradas de um betabloqueador ou um regime BRA (classe IIa), embora orientem limiares mais baixos para intervenções cirúrgicas profiláticas na raiz da aorta e no tórax. A abordagem cirúrgica, por sua vez, permanece baseada na variante genética específica, na taxa de crescimento da doença aórtica, nas características extra-aórticas e nas preferências do paciente³⁸.

Casos de SLD com características de alto risco – mulheres com tamanho corporal menor com mutação TGF β 2, características extra-aórticas graves, história familiar de dissecação aórtica, taxa de crescimento aórtico >0,3 cm/ano – e mutações atribuíveis a uma variante patogênica em TGF β 1 ou TGF β 2 podem se beneficiar de raiz aórtica profilática e substituição de aorta ascendente com diâmetro \geq 4,0 cm. Em pacientes com mutações isoladas de TGF β 1 ou TGF β 2, sem características de alto risco ou mutações em SMAD3 ou TGF β 2, a substituição cirúrgica é recomendada com diâmetro \geq 4,5 cm⁴⁶⁻⁴⁹.

5.3 SÍNDROME DE EHLERS-DANLOS

A síndrome de Ehlers-Danlos (SED) é um grupo de doenças heterogêneas do tecido conjuntivo que ocorrem devido ao metabolismo anormal do colágeno. Sua classificação internacional mais recente reconhece 13 subtipos distintos, mas seus subtipos clássicos e hiper móveis são responsáveis por mais de 90% dos casos. A prevalência estimada varia de 1:5.000 a 1:250.000 nascimentos. A SED vascular, anteriormente conhecida como SDE tipo IV, resulta de uma mutação autossômica dominante no gene COL3A1 que codifica a cadeia alfa-1 (III) do colágeno, também conhecida como cadeia alfa 1 do colágeno tipo III⁵⁰.

Até o momento, mais de 700 mutações COL3A1 foram detectadas, e a maioria delas representa mutações missense que interrompem a formação da estrutura normal do colágeno tripla hélice⁵⁰. O colágeno tipo III é um importante componente estrutural de órgãos ocos, como vasos sanguíneos e trato reprodutivo e gastrointestinal. Outras funções incluem interação intraluminal direta com plaquetas na cascata de coagulação e cicatrização de feridas. O colágeno tipo III constitui 5 a 20% de todo o conteúdo de colágeno em humanos⁵¹.

Entre os subtipos de SED, a SED vascular tem menos características clássicas – a hiperextensibilidade da pele não é observada, mas é translúcida com veias superficiais proeminentes, e a hiper mobilidade articular é incomum –, mas apresenta o pior prognóstico devido ao risco aumentado de dissecações arteriais espontâneas – vasos médios a grandes são favorecidos – e ruptura intestinal e uterina em idade jovem. Os ramos proximais do arco aórtico, aorta descendente, aorta abdominal e ramos distais, como as artérias renal, mesentérica, ilíaca e femoral, são particularmente afetados⁵². A expectativa de vida é bem limitada, pois até 25% dos pacientes com SED vascular apresentam sua primeira complicação antes dos 20 anos e mais de 80% dos pacientes apresentam seu primeiro evento aos 40 anos. A idade média de morte é estimada em aproximadamente 50 anos⁵³.

Faltam diretrizes específicas de manejo para SED vascular, mas a triagem e o manejo médico incluem imagens iniciais da cabeça à pelve (TC/RM) com imagens de vigilância anuais subsequentes, com controle agressivo da pressão arterial e prevenção de grandes flutuações da pressão arterial para reduzir o risco de hipertensão arterial, dissecações e rupturas. Os

betabloqueadores são utilizados em pacientes com SED vascular, embora faltem evidências sobre os benefícios dos betabloqueadores e BRA. Um estudo que avaliou o uso de celiprolol – um antagonista β -1 misto e agonista β -2 parcial – em pacientes com SED vascular e descobriu que o medicamento poderia potencialmente estender o tempo para complicações vasculares⁵⁴.

Um estudo observacional revelou mortalidade significativamente menor e escores de progressão clínica em pacientes tratados com betabloqueadores ou BRA⁵⁵. Devido à fragilidade do tecido e ao alto risco de perfurações e subseqüentes complicações hemorrágicas, o tratamento cirúrgico invasivo acarreta um risco aumentado nessa população de pacientes, embora pacientes com rápido crescimento aneurismático arterial devam ser considerados para tratamento^{38,56}. Todas as decisões sobre intervenção devem incluir a tomada de decisão compartilhada por meio de uma abordagem multidisciplinar de equipe cardíaca^{57,58}.

5.4 ANEURISMAS FAMILIARES DA AORTA TORÁCICA

Os aneurismas familiares da aorta torácica representam uma forma de doença progressiva da aorta torácica na ausência de síndromes genéticas conhecidas. Ao contrário dos aneurismas sindrômicos conhecidos por estarem associados a variantes patogênicas no sinal TGF- β e genes relacionados à MEC, uma proporção significativa – aproximadamente de 20% – da doença da aorta torácica familiar resulta de componentes alterados do aparelho contrátil de vSMCs, comumente codificados por MYLK, genes ACTA2, MYH11 e PRKG1⁵⁹.

O gene MYLK codifica uma quinase de cadeia leve de miosina (MLCK), uma quinase onipresente, cujo alvo é fosforilar a cadeia leve reguladora (RLC) da miosina II lisa e não muscular. No nível molecular, a fosforilação de RLC aumenta a ATPase da miosina II ativada por actina e regula muitas funções das células musculares mediadas pelo citoesqueleto celular, incluindo endocitose, secreção, citocinese e migração⁶⁰.

O MLCK é altamente expresso em vários SMCs, onde a fosforilação de RLC promove a contração do músculo liso em órgãos ocos. Um modelo de camundongos *in vivo* demonstrou que a deleção direcionada de MLCK específica do músculo liso resulta em uma redução significativa na fosforilação de RLC, contribuindo para vários graus de comprometimento contrátil arterial com hipotensão resultante e disfunção do músculo liso nos tratos gastrointestinal e urinário. O exame histológico das aortas de camundongos experimentais revelou alterações moleculares consistentes com o desenvolvimento de AAT, incluindo conjuntos de proteoglicanos no meio aórtico, aumento da expressão de lumican e decorina, aumento da coloração de colágeno na camada adventícia da aorta e aumento de expressão MMP-2⁶¹.

A função contrátil normal da aorta torácica é altamente dependente das interações entre filamentos finos e grossos, compostos pela isoforma específica do músculo liso das proteínas alfa-actina e β -miosina, codificadas

pelos genes ACTA2 e MYH11, respectivamente. A alfa-actina é a proteína mais abundante em vSMCs diferenciadas, enquanto ACTA2 é um dos genes mais mutados, responsável por cerca de 12% a 21% de todos os casos familiares de aneurismas e dissecções da aorta torácica⁶².

O mecanismo que leva a esses eventos corresponde à capacidade prejudicada das vSMCs de se contraírem em resposta a alterações na pressão de pulso na aorta. Além da doença da aorta torácica, as mutações no ACTA2 também foram associadas ao aparecimento prematuro de doença arterial coronariana familiar e acidentes vasculares cerebrais isquêmicos, incluindo a doença de Moyamoya, sugerindo que uma mutação em um único gene pode desencadear uma variedade de patologias vasculares em um grupo familiar^{63,64}. A contribuição das mutações ACTA2 para doenças vasculares não familiares não foi significativa. Em uma grande série de casos internacionais de indivíduos com mutações ACTA2 – heterozigotos, exceto uma mutação missense homozigótica –, quase 50% dos pacientes apresentaram um evento aórtico, com a grande maioria (~88%) desses indivíduos com dissecções da aorta torácica⁶⁵.

As dissecções do tipo A foram mais prevalentes – cerca de 54% – em uma idade média de 36 anos, enquanto as dissecções do tipo B ocorreram em uma idade mais jovem, aproximadamente 27 anos. Além disso, os eventos aórticos foram mais prevalentes nos homens – cerca de 62% – do que nas mulheres – aproximadamente 38% –, embora a idade mediana no momento do primeiro evento aórtico não tenha sido influenciada pelo gênero. O risco global de mortalidade por um evento aórtico agudo foi de 25% em uma idade média de 36 anos. Apesar das variações significativas no diâmetro da raiz da aorta e da aorta ascendente no momento da dissecção, um terço dos pacientes apresentou dissecções aórticas com diâmetro <5 cm. Os aneurismas associados ao ACTA2, por sua vez, envolveram toda a aorta ascendente, desde os seios de Valsalva até o arco aórtico⁶⁵.

Outros estudos também reconheceram o papel das mutações genéticas associadas à predisposição herdada para AAT e dissecções^{66,67}. Em um estudo sobre o sequenciamento completo do exoma de parentes distantes afetados por doença da aorta torácica e o sequenciamento Sanger de indivíduos afetados por doença familiar da aorta torácica, a presença da mesma variante rara do gene PRKG1, PRKG1 c.530G>A (p.Arg177Gln), foi identificada. Em uma aorta saudável, o gene PRKG1 codifica a proteína quinase dependente de cGMP tipo I (PKG-1) que controla o relaxamento do vSMC. Alterações no p.Arg177Gln desencadeiam um aumento na atividade da PKG-1 e subsequente redução na fosforilação do RLC, diminuindo a contração do vSMC⁶⁸.

Nesse estudo, a maioria dos indivíduos com mutação positiva e parentes afetados pelo defeito p.Arg177Gln – aproximadamente 63% – apresentou dissecções aórticas agudas e 37% apresentaram aumento da raiz da aorta. Observou-se que dissecções agudas da aorta ocorriam a partir dos 17 anos e eram igualmente penetrantes em homens e mulheres. Enquanto

as mulheres com alterações no p.Arg177Gln apresentaram dissecções torácicas em idade mais jovem do que com dilatação da raiz da aorta, os homens não mostraram o mesmo resultado. Uma revisão da patologia do tecido aórtico dos indivíduos afetados foi consistente com a patologia típica da doença da aorta torácica. A análise demonstra a complexidade das interações genéticas entre variantes raras do PRKG1 e a doença aórtica torácica hereditária e fornece mais evidências de que a contratilidade saudável do vSMC é essencial para manter a integridade da aorta torácica⁶⁸.

O modo de herança predominante nos aneurismas familiares da aorta torácica é autossômico dominante, com vários graus de penetrância e expressividade variável. Além disso, existem padrões familiares de agrupamento de aneurismas, com uma separação distinta entre aneurismas torácicos ascendentes e descendentes e AAA. Os aneurismas familiares tendem a ocorrer mais tarde, mas crescem a uma taxa mais elevada em comparação com as aortopatias sindrômicas^{69,70}. A idade média dos indivíduos afetados foi previamente encontrada em 63,8 anos para homens e 67 anos para mulheres⁷¹.

Parentes de primeiro grau de pacientes com aneurismas dissecantes da aorta torácica, particularmente do sexo masculino, também apresentaram um risco 3 vezes maior de morte súbita, devido, provavelmente, a aneurismas dissecados da aorta. No maior estudo transversal de vigilância de parentes em risco de indivíduos com aortopatias familiares, até metade dos pacientes afetados por aneurismas torácicos familiares tinha parentes afetados, incluindo aqueles com raiz da aorta/diâmetro da aorta ascendente >5 cm⁷².

Dados os riscos significativos associados às complicações das dissecções agudas da aorta, as diretrizes recomendam o teste genético em cascata em pacientes com características sindrômicas; história familiar conhecida de aneurismas aórticos, intracranianos ou periféricos; morte súbita inexplicável, especificamente em parentes de primeiro grau; e naqueles com diagnóstico de aortopatia de início precoce (<60 anos). Os testes genéticos devem ser seguidos por imagens da aorta em pacientes com variantes patológicas identificadas. Nos casos em que uma variante patogênica não pode ser identificada por meio de testes genéticos, no entanto, a imagem da aorta torácica torna-se o único método confiável para diagnosticar aneurismas torácicos em famílias de alto risco e deve ser buscada⁷³.

Cirurgias eletivas profiláticas são consideradas em pacientes com aneurismas de aorta torácica familiares, dados os maiores riscos de dissecção e ruptura em comparação com aneurismas que não são mediados geneticamente. Geralmente, a cirurgia profilática é justificada quando o diâmetro máximo da raiz da aorta atinge ≥ 5 cm. Porém, o reparo aórtico profilático pode ser considerado naqueles com diâmetros $\geq 4,5$ cm e que tenham história familiar conhecida de dissecção aórtica <5 cm. Da mesma forma, pacientes com crescimento rápido documentado de aneurisma ($\geq 0,5$ cm em 1 ano ou $\geq 0,3$ cm em 2 anos consecutivos), ou uma história familiar de morte súbita inexplicável em <50 anos de idade, podem se beneficiar de

um reparo por cirurgiões experientes em cirurgia de aorta em um diâmetro menor^{74,75}.

5.5 VÁLVULA AÓRTICA BICÚSPIDE

A válvula aórtica bicúspide (VAB) é a anomalia cardíaca congênita mais comum e ocorre em 1 a 2% da população, com forte predominância masculina⁷⁶. Tem sido associada a várias condições cardiovasculares, incluindo insuficiência da válvula aórtica, estenose aórtica, endocardite infecciosa, coarctação da aorta e aneurismas da aorta. Em comparação com a população em geral, os pacientes com VAB, especialmente os homens, são mais propensos a desenvolver doença aneurismática, e vários estudos mostraram que 20 a 30% dos pacientes apresentam aumento progressivo do aneurisma^{77,78}.

Embora qualquer segmento da aorta ascendente possa estar envolvido, o local mais comum para aneurismas torácicos relacionados à VAB é a aorta ascendente tubular. A patogênese desse processo é atribuída ao estresse hemodinâmico significativo na parede aórtica, devido ao fluxo assimétrico de alta velocidade através da válvula bicúspide, levando à fragmentação das fibras elásticas, redução da expressão de colágeno e apoptose de vSMC. Além disso, foi observada variação na expressão das enzimas MMP e TIMP em vários locais da aorta, com níveis mais elevados de MMP-2 e TIMP-3 concentrados na concavidade da aorta ascendente, sugerindo processos celulares ativos específicos do local^{79,80}.

Embora o risco estimado de dissecções aórticas nesses pacientes tenha sido relatado como sendo 8 vezes maior do que na população em geral, o risco geral permanece baixo, em 0,03%/ano⁸¹. Um estudo de coorte retrospectivo de pacientes com VAB identificou que a incidência de dissecção aórtica foi de 3,1 por 10.000 pacientes/ano em comparação com a população geral do local avaliado. Em pacientes com 50 anos de idade ou mais, a incidência de dissecção aórtica e aneurismas aórticos foi de 17,4 e 44,9 casos por 10.000 pacientes/ano, respectivamente⁸¹.

Um dos estudos longitudinais mais abrangentes de indivíduos afetados pela VAB registrou que nenhuma deterioração hemodinâmica significativa foi observada durante um período de 20 anos. As taxas de mortalidade nesses pacientes foram semelhantes em comparação com a população geral. Dilatação acelerada da aorta ascendente foi observada em cerca de 40% dos pacientes. Apesar de uma baixa mortalidade geral, a morbidade foi significativa, mas principalmente associada a defeitos valvulares progressivos e ao desenvolvimento de insuficiência cardíaca congestiva que requer substituição da válvula aórtica (SVA)⁸².

O maior estudo de coorte até o momento reforçou o conceito de que os pacientes com VAB não apresentavam um risco significativamente maior de dissecções ou rupturas aórticas fatais, mas apresentavam um risco maior de eventos cardíacos não fatais. Idade avançada, estenose aórtica moderada ou grave e insuficiência aórtica moderada ou grave serviram como preditores independentes de desfechos cardíacos, e quase 45% dos pacientes

apresentaram dilatação do seio aórtico e/ou aorta ascendente no último acompanhamento⁸³.

Apesar do crescente conhecimento sobre a história natural do VAB, os dados sobre as vias genéticas e biológicas definitivas que levam à sua patogênese permanecem limitados. Semelhante aos aneurismas da aorta não sindrômicos, observou-se que o agrupamento familiar é de cerca de 9% nos parentes de primeiro grau dos indivíduos afetados⁸⁴. Assim, as diretrizes do ACC/AHA recomendam o rastreamento de VAB e dilatação da raiz da aorta e/ou aorta ascendente em todos os parentes de primeiro grau de pacientes com diagnóstico de VAB com aortopatia associada a VAB (recomendação classe I) ou em pacientes com VAB isolada sem aortopatia associada (recomendação classe IIa)³⁸.

5.6 ANEURISMAS ESPORÁDICOS DA AORTA TORÁCICA

Embora um número crescente de associações genéticas que contribuem para a AAT tenha sido descoberto, ainda permanece uma proporção significativa de aortopatias torácicas que não podem ser explicadas por nenhuma etiologia subjacente específica. Esses AAT são chamados de aneurismas esporádicos ou degenerativos. Conforme mencionado, foi constatado que vários fatores de risco, particularmente hipertensão e idade avançada, promovem AAT. A hipertensão sistêmica não está apenas ligada à formação de aneurisma torácico, mas também é considerada a causa mais comum de dissecação da aorta torácica, devido ao estresse mecânico prolongado na parede da aorta⁸⁵.

A degeneração da lâmina elástica relacionada à idade, por outro lado, é considerada um precursor da formação de aneurismas. Outros fatores de risco para AAT incluem tabagismo, aterosclerose e doença pulmonar obstrutiva crônica⁸⁶. Variantes genéticas também podem afetar a suscetibilidade de pacientes hipertensos à doença aneurismática torácica. Em um estudo de caso-controle de 1.351 indivíduos, foi verificado que um alelo variante do gene THBS2 serve como fator de risco para a formação de AAT, enquanto os alelos variantes dos genes HSPA8, GPX1, AGT e TNF forneceram proteção contra a formação de aneurismas em pacientes com hipertensão⁸⁷.

Além dos fatores genéticos, os hormônios vasorreguladores, especificamente a angiotensina II, desempenham um papel importante nas doenças hipertensivas e aneurismáticas. Vários estudos em modelos animais demonstraram que a exposição prolongada à angiotensina II estava associada à formação de aneurisma da aorta abdominal. Doença aneurismática torácica ascendente induzida por angiotensina em modelos de camundongos Apo / E -/- também foi descrita⁸⁸.

Porém, as características patológicas da doença aneurismática variaram entre as regiões abdominal e torácica, sugerindo diferentes mecanismos de doença. Um modelo de camundongos identificou uma relação causal entre hipertensão sistêmica e degeneração

farmacologicamente induzida da lâmina elástica, favorecendo a formação de aneurismas torácicos e abdominais com diferenças fenotípicas específicas do local. A formação do aneurisma nesse modelo dependia da hipertensão e não dos efeitos diretos da angiotensina II na parede da aorta. O tratamento sistêmico com agentes anti-hipertensivos reduziu a formação de aneurismas da aorta torácica e abdominal nos animais experimentais⁸⁹.

Nas diretrizes do ACC/AHA para o diagnóstico e tratamento da doença degenerativa da aorta, o manejo anti-hipertensivo desempenha um papel central. As metas de pressão arterial recomendadas são rigorosas ($\leq 130/80$ mmHg), e o início de betabloqueadores e/ou terapia com BRA é recomendado na ausência de contraindicações. A terapia com estatinas de intensidade moderada ou alta e aspirina em baixas doses pode ser considerada em pacientes com evidência clínica ou de imagem de aterosclerose ou evidência concomitante de ulceração aórtica penetrante³⁸.

Uma vez estabelecido o diagnóstico de AAT degenerativo, exames de imagem de vigilância com ETT, TC ou RM podem ser considerados após 6 a 12 meses. Nos casos de aneurismas da raiz da aorta ou da aorta ascendente, a intervenção cirúrgica é recomendada para diâmetro aórtico $\geq 5,5$ cm, crescimento rápido definido por crescimento aneurismático de $\geq 0,5$ cm/ano ou $\geq 0,3$ cm/ano por 2 anos consecutivos, ou quadro clínico persistente sintomas atribuíveis ao aneurisma (recomendação classe I). A intervenção cirúrgica na aorta pode ser considerada no momento da troca valvar aórtica com diâmetro aórtico $\geq 5,0$ cm (recomendação classe IIa)³⁸.

6. EXAMES DE IMAGEM

6.1 ECOCARDIOGRAFIA

Normalmente, a ecocardiografia transtorácica (ETT) é o exame inicial para triagem da raiz da aorta e da aorta ascendente. O exame não fornece uma avaliação abrangente de toda a aorta, mas é útil no diagnóstico inicial ou no acompanhamento de rotina, caso o segmento aneurismático seja visualizado de forma confiável. Na maioria dos casos, a raiz da aorta e a aorta ascendente proximal são facilmente visualizadas, enquanto a aorta ascendente média requer visualizações mais detalhadas. A ascendente distal, o arco e o restante da aorta torácica descendente são geralmente visualizados de forma incompleta no paciente adulto. A ecocardiografia tem o benefício adicional de avaliação da valvopatia, observada nas aortopatias^{90,91}.

A ecocardiografia transesofágica (ETE), por sua vez, tem um papel mais limitado no acompanhamento das aortopatias, devido à sua natureza invasiva e à dificuldade de fornecer visualizações comparáveis para comparação de dimensões seriadas. No entanto, a aorta, incluindo a raiz da aorta, a aorta ascendente, o arco e a aorta torácica descendente, são facilmente visualizadas. O papel da ETE está relacionado principalmente ao diagnóstico de aortopatias e exames de imagem intraoperatórios. A avaliação

da aorta torácica faz parte da avaliação rotineira do ETE na maioria dos laboratórios de ecocardiografia^{90,91}.

6.2 TOMOGRAFIA COMPUTADORIZADA

A angiotomografia computadorizada com contraste iodado intravenoso é a principal modalidade na avaliação abrangente da aorta torácica. Toda a aorta e os vasos proximais são visualizados com aquisição controlada por eletrocardiograma. O exame pode identificar estados de doença aguda, como dissecção aórtica, hematoma intramural ou úlcera penetrante. A medição precisa e reprodutível requer reconstruções multiplanares, usando o método duplo oblíquo, que cria uma visão anatômica reformatada da aorta em um plano perpendicular ao fluxo sanguíneo. O método duplo oblíquo corrige o curso oblíquo da aorta ascendente, juntamente com a tortuosidade aórtica^{90,91}.

Esta técnica é a abordagem recomendada nas diretrizes, pois métodos não padronizados para medições podem levar a relatórios não confiáveis, com conseqüente conflito na abordagem de tratamento. A angiotomografia computadorizada tem diversas vantagens sobre outras modalidades de imagem, incluindo curto tempo de exame, capacidade de obter um conjunto de dados tridimensionais de toda a aorta, ampla disponibilidade e baixa dependência do operador⁹⁰.

Suas desvantagens incluem má caracterização de pacientes ativos, juntamente com o risco de nefropatia por contraste iodado e radiação ionizante. Muitos especialistas sugerem a realização de tomografia computadorizada (TC) ou outras imagens transversais no momento do diagnóstico inicial do aneurisma e antes da intervenção cirúrgica planejada, devido à avaliação abrangente de toda aorta e vasos ramificados. A capacidade de avaliar o sistema arterial coronariano por meio da TC apresenta clara vantagem no planejamento pré-operatório e pode evitar a necessidade de angiografia coronária invasiva⁹⁰.

6.3 RESSONÂNCIA MAGNÉTICA

A angiografia por ressonância magnética (ARM) é comumente utilizada na vigilância do AAT, principalmente em pacientes jovens que precisam de acompanhamento de rotina, pelo benefício de não necessitar de radiação ionizante. Assim como na TC, o exame oferece uma avaliação anatômica superior de toda a aorta em comparação com o ETT, mas também pode caracterizar alterações inflamatórias mediais na aorta. A ressonância magnética com realce de contraste com gadolínio é a modalidade não invasiva preferida para o diagnóstico de aortite, revelando realce tardio com gadolínio, edema da parede do vaso e espessamento da parede usando imagens ponderadas em T2. Apesar dos protocolos especializados de imagem de ressonância magnética, seu uso para doença em atividade permanece controversa. Um grande estudo de coorte em pacientes com arterite de Takayasu com avaliação de edema da parede vascular por ARM não revelou uma forte correlação com a atividade clínica da doença. As

limitações gerais incluem disponibilidade geral, viabilidade em pacientes com disfunção renal e restrição em pacientes com implantes não condicionais ou dispositivos⁹².

6.4 TOMOGRAFIA POR EMISSÃO DE PÓSITRONS

A tomografia por emissão de pósitrons com 18F-fluorodesoxiglicose (FDG-PET) é cada vez mais utilizada, devido à sua capacidade de identificar e monitorar a resposta à terapia com sua avaliação qualitativa de células metabolicamente ativas. A parede vascular normal não tem captação de FDG, porém, áreas de alteração inflamatória revelam captação de FDG. Estudos sobre captação de FDG classificada quanto à gravidade se correlacionaram de forma satisfatória com marcadores tradicionalmente usados, como nível de proteína C reativa e taxa de hemossedimentação. Isso sugere que FDG-PET/CT pode detectar com segurança a melhora precoce na doença pós-terapia, e a atividade persistente é um indicador de não respondedores à terapia⁹³.

Métodos semiquantitativos de utilização de valores de captação padronizados podem ser uma avaliação mais objetiva do hipermetabolismo, o que é valioso para correlação com a resposta ao tratamento. Uma limitação potencial do uso de FDG-PET é a diferenciação da captação entre placa de ateroma e aortite inflamatória. Os especialistas precisam ter muito cuidado na interpretação, pois não existem critérios quantitativos claros que possam diferenciar essas duas entidades, especialmente em pacientes idosos com carga aterosclerótica substancial⁹⁴.

6.5 MEDIÇÃO DA AORTA

É comum observar discrepâncias na medição da aorta tanto em imagens de modalidade única quanto em multimodais. Isso se deve em grande parte a técnicas de medição não padronizadas. Em estudos sobre discrepâncias na medição aórtica, Elefteriades et al⁹⁵ destacaram a medição na sístole versus diástole, incluindo a parede aórtica e a técnica variada de medição da raiz da aorta. As diretrizes da American Society of Echocardiography, por sua vez, recomendam uma medição da borda anterior da aorta torácica para adultos⁹⁶.

Os diâmetros da raiz aórtica, em sua maioria, são subestimados pelo ETT, pois o longo eixo paraesternal corta o eixo menor da raiz aórtica. A raiz da aorta deve ser medida nos eixos longo e curto pelo ETT. A assimetria da raiz aórtica também não é incomum, especialmente no contexto da VAB, em que o anel comumente tem um eixo menor e um eixo maior em corte transversal. Existem controvérsia sobre as técnicas de medição para TC e RM, com a maioria usando o método de borda interna para interna. Ou seja, é comum haver uma variação de 2 a 3 mm entre as modalidades, juntamente com a variabilidade entre leitores⁹⁵.

6.6 PACIENTES COM FUNÇÃO RENAL ANORMAL

Estão disponíveis sequências de varredura especializadas com ressonância magnética e tomografia computadorizada, incluindo estratégias de redução da dose de contraste. Além disso, a ressonância magnética sem contraste usando sequências de sangue brilhante ou sangue negro pode ser considerada. A ecocardiografia continua sendo uma avaliação de primeira linha em pacientes com função renal anormal, mas é limitada na avaliação de toda a aorta torácica e na garantia da medição do maior diâmetro, conforme mencionado⁹⁷.

7. TRATAMENTO DE ROTINA

A hipertensão sistêmica pode desempenhar um papel fundamental na formação do aneurisma da aorta ou como fator contribuinte em pacientes com defeitos cardíacos congênitos ou doenças hereditárias. O tratamento médico agressivo é importante e diversas classes de medicamentos podem ser usadas como monoterapia ou em combinação para atingir valores ideais de pressão arterial⁹⁸.

Pacientes jovens com doenças aórticas hereditárias raramente são hipertensos, mas medicamentos que reduzem o estresse hemodinâmico na parede aórtica, como betabloqueadores ou bloqueadores dos receptores de angiotensina (BRA), foram testados na SMF. Embora a literatura seja limitada a pequenos estudos com alguns resultados controversos, há evidências de que os medicamentos são benéficos e reduzem a taxa de crescimento aórtico e o betabloqueio é atualmente recomendado e geralmente iniciado no diagnóstico ou após documentação de dilatação aórtica significativa e/ou progressiva^{99,100}. Além do estresse hemodinâmico na parede arterial, o interesse na última década mudou para a possibilidade de modificar a desregulação da via do TGF β , uma vez que os BRA se mostraram eficazes em modelos de camundongos e resultados do estudo AIMS estão, pelo menos parcialmente, apoiando descobertas em humanos^{101,102}.

Existem evidências que os BRA devem ser administrados até à dose mais elevada tolerada e ao efeito hemodinâmico no exercício. Nenhuma evidência está disponível em outras condições raras, incluindo dados escassos na aortopatia da válvula aórtica bicúspide. Um único pequeno ensaio randomizado em pacientes com SED mostrou uma taxa reduzida de eventos vasculares no grupo tratado com o betabloqueador celiprolol, mas são necessários mais dados¹⁰³. Muitos centros estão usando BRA rotineiramente no tratamento de pacientes mais jovens com aortopatia com base nesses estudos, onde os betabloqueadores continuam sendo a terapia principal em outras instituições e os BRA são usados em conjunto^{101,102}.

O exercício aeróbico moderado é seguro e deve ser incentivado em todos os pacientes, mas certas atividades não são recomendadas. Pacientes com aorta dilatada não competem em esportes de impacto ou em atividades onde a desaceleração súbita é um risco, eles não devem levantar pesos onde

for necessário esforço, pois isso pode induzir uma manobra de Valsalva associada a um aumento rápido e transitório da pressão arterial sistêmica na liberação. Os esportes radicais devem ser evitados, incluindo esportes de resistência extrema. Todas as drogas recreativas devem ser evitadas e fumar cigarros é desencorajado^{101,102}.

A gravidez é um risco para mulheres jovens com aorta dilatada. As alterações vasculares normais que ocorrem na gestação predispõem a uma maior dilatação da aorta e a dissecação da aorta torácica não é incomum. Por isso, é importante que todas as mulheres recebam aconselhamento pré-gestação sobre os riscos. Qualquer mulher com aorta dilatada será submetida a uma ressonância magnética da aorta torácica no meio do trimestre e, se ocorrer dilatação adicional, discutiremos uma cesariana planejada, antes da data prevista para o parto. A cirurgia durante a gravidez pode ser indicada em certos casos^{104,105}.

Se a aorta for maior que 4,5 cm antes da gravidez, o risco de dissecação durante a gestação é considerado maior do que o risco de cirurgia e as pacientes podem discutir a cirurgia profilática com suas equipes clínicas. A contracepção apenas com progesterônio é recomendada e segura em todas as mulheres com problemas cardiovasculares^{104,105}.

REFERÊNCIAS

1. Maleszewski JJ. Inflammatory ascending aortic disease: perspectives from pathology. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2015;149(2):S176-S183.
2. Isselbacher EM. Thoracic and abdominal aortic aneurysms. *Circulation.* 2005;111(6):816-828.
3. Halushka MK, Angelini A, Bartoloni G, et al. Consensus statement on surgical pathology of the aorta from the Society for Cardiovascular Pathology and the Association For European Cardiovascular Pathology: II. Noninflammatory degenerative diseases nomenclature and diagnostic criteria. *Cardiovasc Pathol.* 2016;25(3):247-257.
4. Clouse WD, Hallett JW Jr, Schaff HV, Gayari MM, Ilstrup DM, Melton LJ III. Improved prognosis of thoracic aortic aneurysms: a population-based study. *JAMA.* 1998;280(22):1926-1929.
5. Huang Y, Schaff HV, Dearani JA, et al. A population-based study of the incidence and natural history of degenerative thoracic aortic aneurysms. *Mayo Clin Proc.* 2021;96(10):2628- 2638.
6. Bhandari R, Aatre RD, Kanthi Y. Diagnostic approach and management of genetic aortopathies. *Vasc Med.* 2020;25(1):63-77.
7. Thakker PD, Braverman AC. Cardiogenetics: genetic testing in the diagnosis and management of patients with aortic disease. *Heart.* 2021;107(8):619-626.
8. Rodríguez-Palomares JF, Dux-Santoy L, Guala A, et al. Aortic flow patterns and wall shear stress maps by 4D-flow cardiovascular magnetic resonance in

- the assessment of aortic dilatation in bicuspid aortic valve disease. *J Cardiovasc Magn Reson*. 2018;20(1):28.
9. Isselbacher EM, Preventza O, Hamilton Black J III, et al. 2022 ACC/AHA Guideline for the diagnosis and management of aortic disease: a report of the American Heart Association/American College of Cardiology Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *Circulation*. 2022;146(24):e334-e482.
 10. Frederick JR, Woo YJ. Thoracoabdominal aortic aneurysm. *Ann Cardiothorac Surg*. 2012;1:277–285.
 11. Zhou Z, Cecchi AC, Prakash SK, Milewicz DM. Risk Factors for Thoracic Aortic Dissection. *Genes*. 2022;13:1814.
 12. Clouse WD, Hallett JW Jr, Schaff HV, Gayari MM, Ilstrup DM, Melton LJ 3rd. Improved prognosis of thoracic aortic aneurysms: A population-based study. *JAMA*. 1998;280:1926–1929.
 13. Kuzmik GA, Sang AX, Elefteriades JA. Natural history of thoracic aortic aneurysms. *J Vasc Surg*. 2012;56:565–571.
 14. Gouveia e Melo R, Silva Duarte G, Lopes A, Alves M, Caldeira D, Fernandes e Fernandes R, Mendes Pedro L. Synchronous and Metachronous Thoracic Aortic Aneurysms in Patients with Abdominal Aortic Aneurysms: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Am Heart Assoc*. 2020;9:e017468.
 15. Milewicz DM, Guo DC, Tran-Fadulu V, Lafont AL, Papke CL, Inamoto S, Kwartler CS, Pannu H. Genetic Basis of Thoracic Aortic Aneurysms and Dissections: Focus on Smooth Muscle Cell Contractile Dysfunction. *Annu Rev Genom Hum Genet*. 2008;9:283–302.
 16. Borges LF, Gomez D, Quintana M, Touat Z, Jondeau G, Leclercq A, Meilhac O, Jandrot-Perrus M, Gutierrez PS, Freymuller E, et al. Fibrinolytic activity is associated with presence of cystic medial degeneration in aneurysms of the ascending aorta. *Histopathology*. 2010;57:917–932.
 17. Lin CJ, Lin CY, Stitzel NO. Genetics of the extracellular matrix in aortic aneurysmal diseases. *Matrix Biol*. 2018;71–72:128–143.
 18. Lu H, Du W, Ren L, Hamblin MH, Becker RC, Chen YE, Fan Y. Vascular Smooth Muscle Cells in Aortic Aneurysm: From Genetics to Mechanisms. *J Am Heart Assoc*. 2021;10:e023601.
 19. He R, Guo DC, Estrera AL, Safi HJ, Huynh TT, Yin Z, Cao SN, Lin J, Kurian T, Buja LM, et al. Characterization of the inflammatory and apoptotic cells in the aortas of patients with ascending thoracic aortic aneurysms and dissections. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2006;131:671–678.e2.
 20. Jia L, Zhang W, Zhang H, Li T, Wang Y, Qin Y, Gu H, Du J. Mechanical stretch-induced endoplasmic reticulum stress, apoptosis and inflammation contribute to thoracic aortic aneurysm and dissection. *J Pathol*. 2015;236:373–383.
 21. Gillis E, Van Laer L, Loeys BL. Genetics of Thoracic Aortic Aneurysm: At the Crossroad of Transforming Growth Factor-Signaling and Vascular Smooth Muscle Cell Contractility. *Circ Res*. 2013;113:327–340.

22. Caglayan AO, Dundar M. Inherited diseases and syndromes leading to aortic aneurysms and dissections. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2009;35:931–940.
23. Meester JAN, Verstraeten A, Schepers D, Alaerts M, Van Laer L, Loeys BL. Differences in manifestations of Marfan syndrome, Ehlers-Danlos syndrome, and Loeys-Dietz syndrome. *Ann Cardiothorac Surg.* 2017;6:582–594.
24. Bradley TJ, Bowdin SC, Morel CFJ, Pyeritz RE. The Expanding Clinical Spectrum of Extracardiovascular and Cardiovascular Manifestations of Heritable Thoracic Aortic Aneurysm and Dissection. *Can J Cardiol.* 2016;32:86–99.
25. Chung AWY, Yang HHC, Radomski MW, Van Breemen C. Long-Term Doxycycline Is More Effective Than Atenolol to Prevent Thoracic Aortic Aneurysm in Marfan Syndrome Through the Inhibition of Matrix Metalloproteinase-2 and -9. *Circ Res.* 2008;102:73–85.
26. Robinson PN, Arteaga-Solis E, Baldock C, Collod-Beroud G, Booms P, De Paepe A, Dietz HC, Guo G, Handford AP, Judge DP, et al. The molecular genetics of Marfan syndrome and related disorders. *J Med Genet.* 2006;43:769–787.
27. Maeda J, Kosaki K, Shiono J, Kouno K, Aeba R, Yamagishi H. Variable severity of cardiovascular phenotypes in patients with an early-onset form of Marfan syndrome harboring FBN1 mutations in exons 24–32. *Heart Vessels.* 2016;31:1717–1723.
28. Carande EJ, Bilton SJ, Adwani S. A Case of Neonatal Marfan Syndrome: A Management Conundrum and the Role of a Multidisciplinary Team. *Case Rep Pediatr.* 2017;2017:8952428.
29. Porciani MC, Attanasio M, Lepri V, Lapini I, Demarchi G, Padeletti L, Pepe G, Abbate R, Gensini GF. Prevalence of cardiovascular manifestations in Marfan syndrome. *Ital Heart J Suppl. Off J Ital Fed Cardiol.* 2004;5:647–652.
30. Krause KJ. Marfan syndrome: Literature review of mortality studies. *J Insur Med N Y.* 2000;32:79–88.
31. Chan Y, Ting C, Ho P, Poon J, Cheung G, Cheng S. Ten-Year Epidemiological Review of In-Hospital Patients with Marfan Syndrome. *Ann Vasc Surg.* 2008;22:608–612.
32. Shores J, Berger KR, Murphy EA, Pyeritz RE. Progression of Aortic Dilatation and the Benefit of Long-Term β -Adrenergic Blockade in Marfan's Syndrome. *N Engl J Med.* 1994;330:1335–1341.
33. Rossi-Foulkes R, Roman MJ, Rosen ES, Kramer-Fox R, Ehlers KH, O'loughlin JE, Davis JG, Devereux RB. Phenotypic features and impact of Beta blocker or calcium antagonist therapy on Aortic lumen size in the Marfan syndrome. *Am J Cardiol.* 1999;83:1364–1368.
34. Pitcher A, Spata E, Emberson J, Davies K, Halls H, Holland L, Wilson K, Reith C, Child AH, Clayton T, et al. Angiotensin receptor blockers and blockers

in Marfan syndrome: An individual patient data meta-analysis of randomised trials. *Lancet*. 2022;400:822–831.

35. Groenink M, Hartog AWD, Franken R, Radonic T, deWaard V, Timmermans J, Scholte AJ, Berg MPvD, Spijkerboer AM, Marquering HA, et al. Losartan reduces aortic dilatation rate in adults with Marfan syndrome: A randomized controlled trial. *Eur Heart J*. 2013;34:3491–3500.

36. Forteza A, Evangelista A, Sánchez V, Teixidó-Turà G, Sanz P, Gutiérrez L, Gracia T, Centeno J, Rodríguez-Palomares J, Rufilanchas JJ, et al. Efficacy of losartan vs. atenolol for the prevention of aortic dilation in Marfan syndrome: A randomized clinical trial. *Eur Heart J*. 2016;37:978–985.

37. Chiu HH, Wu MH, Wang JK, Lu CW, Chiu SN, Chen CA, Lin MT, Hu FC. Losartan Added to β -Blockade Therapy for Aortic Root Dilation in Marfan Syndrome: A Randomized, Open-Label Pilot Study. *Mayo Clin Proc*. 2013;88:271–276.

38. Isselbacher EM, Preventza O, Iii JHB, Augoustides JG, Beck AW, Bolen MA, Braverman AC, Bray BE, Brown- Zimmerman MM, Chen EP, et al. 2022 ACC/AHA Guideline for the Diagnosis and Management of Aortic Disease. *J Am Coll Cardiol*. 2022;80:e223–e393.

39. Milewicz DM, Dietz HC, Miller DC. Treatment of Aortic Disease in Patients with Marfan Syndrome. *Circulation*. 2005;111:e150–e157.

40. Zeigler SM, Sloan B, Jones JA. Pathophysiology and Pathogenesis of Marfan Syndrome. In *Progress in Heritable Soft Connective Tissue Diseases*; Halper J, Ed.; Springer International Publishing: Berlin/Heidelberg, Germany, 2021; Volume 1348, pp. 185–206.

41. MacCarrick G, Black JH, Bowdin S, El-Hamamsy I, Frischmeyer-Guerrero PA, Guerrero AL, Sponseller PD, Loeys B, Dietz HC. Loeys–Dietz syndrome: A primer for diagnosis and management. *Genet Med*. 2014;16:576–587.

42. Nickol JL, Malik SA, Yetman AT. Case report of Loeys-Dietz syndrome presenting with coronary artery aneurysm. *Eur Heart J Case Rep*. 2022;6:ytac383.

43. Fattori R, Sangiorgio P, Mariucci E, Ritelli M, Wischmeijer A, Greco C, Colombi M. Spontaneous coronary artery dissection in a young woman with Loeys-Dietz syndrome. *Am J Med Genet A*. 2012;158A:1216–1218.

44. Cury M, Zeidan F, Lobato AC. Aortic Disease in the Young: Genetic Aneurysm Syndromes, Connective Tissue Disorders, and Familial Aortic Aneurysms and Dissections. *Int J Vasc Med*. 2013;2013:267215.

45. Loeys BL, Schwarze U, Holm T, Callewaert BL, Thomas GH, Pannu H, De Backer JF, Oswald GL, Symoens S, Manouvrier S, et al. Aneurysm Syndromes Caused by Mutations in the TGF- β Receptor. *N Engl J Med*. 2006;355:788–798.

46. Erbel R, Germany C, Aboyans V, France C, France CB. 2014 ESC Guidelines on the diagnosis and treatment of aortic diseases: Document covering acute and chronic aortic diseases of the thoracic and abdominal aorta of the adult. The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Aortic

- Diseases of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2014;35:2873–2926.
47. Writing Group Members, Hiratzka LF, Bakris GL, Beckman JA, Bersin RM, Carr VF, Casey DE Jr, Eagle KA, Hermann LK, Isselbacher EM, et al. 2010 ACCF/AHA/AATS/ACR/ASA/SCA/SCAI/SIR/STS/SVM Guidelines for the Diagnosis and Management of Patients with Thoracic Aortic Disease: A Report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines, American Association for Thoracic Surgery, American College of Radiology, American Stroke Association, Society of Cardiovascular Anesthesiologists, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, Society of Interventional Radiology, Society of Thoracic Surgeons, and Society for Vascular Medicine. *Circulation*. 2010;121:e266–e3369.
48. Appoo JJ, Bozinovski J, Chu MW, El-Hamamsy I, Forbes TL, Moon M, Ouzounian M, Peterson MD, Tittley J, Boodhwani M. Canadian Cardiovascular Society/Canadian Society of Cardiac Surgeons/Canadian Society for Vascular Surgery Joint Position Statement on Open and Endovascular Surgery for Thoracic Aortic Disease. *Can J Cardiol*. 2016;32:703–713.
49. Boodhwani M, Andelfinger G, Leipsic J, Lindsay T, McMurtry MS, Therrien J, Siu SC. Canadian Cardiovascular Society Position Statement on the Management of Thoracic Aortic Disease. *Can J Cardiol*. 2014;30:577–589.
50. Eagleton MJ. Arterial complications of vascular Ehlers-Danlos syndrome. *J Vasc Surg*. 2016;64:1869–1880.
51. Kuivaniemi H, Tromp G. Type III collagen (COL3A1): Gene and protein structure, tissue distribution, and associated diseases. *Gene*. 2019;707:151–171.
52. Germain DP. Ehlers-Danlos syndrome type IV. *Orphanet J Rare Dis*. 2007;2:32.
53. Pepin M, Schwarze U, Superti-Furga A, Byers PH. Clinical and Genetic Features of Ehlers–Danlos Syndrome Type IV, the Vascular Type. *N Engl J Med*. 2000;342:673–680.
54. Ong K-T, Perdu J, De Backer J, Bozec E, Collignon P, Emmerich J, Fauret A-L, Fiessinger J-N, Germain DP, Georgesco G, et al. Effect of celiprolol on prevention of cardiovascular events in vascular Ehlers-Danlos syndrome: A prospective randomised, open, blinded-endpoints trial. *Lancet*. 2010;376:1476–1484.
55. Bowen JM, Hernandez M, Johnson DS, Green C, Kammin T, Baker D, Keigwin S, Makino S, Taylor N, Watson O, et al. Diagnosis and management of vascular Ehlers-Danlos syndrome: Experience of the UK national diagnostic service, Sheffield. *Eur J Hum Genet*. 2023;31:749–760.
56. Byers PH, Belmont J, Black J, De Backer J, Frank M, Jeunemaitre X, Johnson D, Pepin M, Robert L, Sanders L, et al. Diagnosis, natural history, and management in vascular Ehlers-Danlos syndrome. *Am J Med Genet C Semin Med Genet*. 2017;175:40–47.

57. Lee C, Tully A, Fang JC, Sugeng L, Elmariah S, Grubb KJ, Young MN. Building and Optimizing the Interdisciplinary Heart Team. *J Soc Cardiovasc Angiogr Interv.* 2023;2:101067.
58. Batchelor WB, Anwaruddin S, Wang DD, Perpetua EM, Krishnaswami A, Velagapudi P, Wyman JF, Fullerton D, Keegan P, Phillips A, et al. The Multidisciplinary Heart Team in Cardiovascular Medicine. *JACC Adv.* 2023;2:100160.
59. Takeda N, Komuro I. Genetic basis of hereditary thoracic aortic aneurysms and dissections. *J Cardiol.* 2019;74:136–143.
60. Wang L, Guo D-C, Cao J, Gong L, Kamm K, Regalado E, Li L, Shete S, He W-Q, Zhu M-S, et al. Mutations in Myosin Light Chain Kinase Cause Familial Aortic Dissections. *Am J Hum Genet.* 2010;87:701–707.
61. He W, Peng Y, Zhang W, Lv N, Tang J, Chen C, Zhang C, Gao S, Chen H, Zhi G, et al. Myosin Light Chain Kinase Is Central to Smooth Muscle Contraction and Required for Gastrointestinal Motility in Mice. *Gastroenterology.* 2008;135:610–620.e2.
62. Vinholo TF, Brownstein AJ, Ziganshin BA, Zafar MA, Kuivaniemi H, Body SC, Bale AE, Elefteriades JA. Genes Associated with Thoracic Aortic Aneurysm and Dissection: An Update and Clinical Implications. *AORTA.* 2017;5:11–20.
63. Guo D-C, Papke CL, Tran-Fadulu V, Regalado ES, Avidan N, Johnson RJ, Kim DH, Pannu H, Willing MC, Sparks E, et al. Mutations in Smooth Muscle Alpha-Actin (ACTA2) Cause Coronary Artery Disease, Stroke, and Moyamoya Disease, Along with Thoracic Aortic Disease. *Am J Hum Genet.* 2009;84:617–627.
64. Guo D-C, Pannu H, Tran-Fadulu V, Papke CL, Yu RK, Avidan N, Bourgeois S, Estrera AL, Safi HJ, Sparks E, et al. Mutations in smooth muscle α -actin (ACTA2) lead to thoracic aortic aneurysms and dissections. *Nat Genet.* 2007;39:1488–1493.
65. Regalado ES, Guo D-C, Prakash S, Benseid TA, Flynn K, Estrera A, Safi H, Liang D, Hyland J, Child A, et al. Aortic Disease Presentation and Outcome Associated with ACTA2 Mutations. *Circ Cardiovasc Genet.* 2015;8:457–464.
66. Zhu L, Vranckx R, Van Kien PK, Lalande A, Boisset N, Mathieu F, Wegman M, Glancy L, Gasc J-M, Brunotte F, et al. Mutations in myosin heavy chain 11 cause a syndrome associating thoracic aortic aneurysm/aortic dissection and patent ductus arteriosus. *Nat Genet.* 2006;38:343–349.
67. Allaire E, Schneider F, Saucy F, Dai J, Cochenec F, Michineau S, et al. New Insight in Aetiopathogenesis of Aortic Diseases. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2009;37:531–7.
68. Guo D-C, Regalado E, Casteel DE, Santos-Cortez RL, Gong L, Kim JJ, et al. Recurrent Gain-of-Function Mutation in PRKG1 Causes Thoracic Aortic Aneurysms and Acute Aortic Dissections. *Am J Hum Genet.* 2013;93:398–404.

69. Albornoz G, Coady MA, Roberts M, Davies RR, Tranquilli M, Rizzo JA, et al. Familial Thoracic Aortic Aneurysms and Dissections—Incidence, Modes of Inheritance, and Phenotypic Patterns. *Ann Thorac Surg.* 2006;82:1400–5.
70. Ma W-G, Chou AS, Mok SC, Ziganshin BA, Charilaou P, Zafar MA, et al. Positive family history of aortic dissection dramatically increases dissection risk in family members. *Int J Cardiol.* 2017;240:132–7.
71. Biddinger A, Rocklin M, Coselli J, Milewicz DM. Familial thoracic aortic dilatations and dissections: A case control study. *J Vasc Surg.* 1997;25:506–11.
72. Robertson EN, van der Linde D, Sherrah AG, Vallely MP, Wilson M, Bannon PG, et al. Familial non-syndromal thoracic aortic aneurysms and dissections—Incidence and family screening outcomes. *Int J Cardiol.* 2016;220:43–51.
73. Verhagen JM, Kempers M, Cozijnsen L, Bouma BJ, Duijnhouwer AL, Post JG, et al. Expert consensus recommendations on the cardiogenetic care for patients with thoracic aortic disease and their first-degree relatives. *Int J Cardiol.* 2018;258:243–8.
74. Weinsaft JW, Devereux RB, Preiss LR, Feher A, Roman MJ, Basson CT, et al. Aortic Dissection in Patients with Genetically Mediated Aneurysms. *J Am Coll Cardiol.* 2016;67:2744–54.
75. Saeyeldin A, Zafar MA, Li Y, Tanweer M, Abdelbaky M, Gryaznov A, et al. Decision-making algorithm for ascending aortic aneurysm: Effectiveness in clinical application? *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2019;157:1733–45.
76. Hinton RB. Bicuspid Aortic Valve and Thoracic Aortic Aneurysm: Three Patient Populations, Two Disease Phenotypes, and One Shared Genotype. *Cardiol Res Pract.* 2012;2012:926975.
77. Borger MA, Fedak PW, Stephens EH, Gleason TG, Girdauskas E, Ikonomidis JS, et al. The American Association for Thoracic Surgery consensus guidelines on bicuspid aortic valve–related aortopathy: Full online-only version. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2018;156:e41–74.
78. Michelena HI, Prakash SK, Della Corte A, Bissell MM, Anavekar N, Mathieu P, et al. Bicuspid Aortic Valve: Identifying Knowledge Gaps and Rising to the Challenge From the International Bicuspid Aortic Valve Consortium (BAVCon). *Circulation.* 2014;129:2691–2704.
79. Yassine NM, Shahram JT, Body SC. Pathogenic Mechanisms of Bicuspid Aortic Valve Aortopathy. *Front Physiol.* 2017;8:687.
80. Cotrufo M, Della Corte A, De Santo LS, Quarto C, De Feo M, Romano G, et al. Different patterns of extracellular matrix protein expression in the convexity and the concavity of the dilated aorta with bicuspid aortic valve: Preliminary results. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2005;130:504.e1–504.e9.
81. Michelena HI, Khanna AD, Mahoney D, Margaryan E, Topilsky Y, Suri RM, et al. Incidence of Aortic Complications in Patients with Bicuspid Aortic Valves. *JAMA.* 2011;306:1104.
82. Michelena HI, Desjardins VA, Avierinos JF, Russo A, Nkomo VT, Sundt TM, et al. Natural History of Asymptomatic Patients with Normally Functioning

- or Minimally Dysfunctional Bicuspid Aortic Valve in the Community. *Circulation*. 2008;117:2776–2784.
83. Tzemos N. Outcomes in Adults with Bicuspid Aortic Valves. *JAMA*. 2008;300:1317.
84. Siu SC, Silversides CK. Bicuspid Aortic Valve Disease. *J Am Coll Cardiol*. 2010;55:2789–2800.
85. Rabkin SW. Accentuating and Opposing Factors Leading to Development of Thoracic Aortic Aneurysms Not Due to Genetic or Inherited Conditions. *Front Cardiovasc Med*. 2015;2:21.
86. Danyi P, Elefteriades JA, Jovin IS. Medical therapy of thoracic aortic aneurysms. *Trends Cardiovasc Med*. 2012;22:180–184.
87. Kato K, Oguri M, Kato N, Hibino T, Yajima K, Yoshida T, et al. Assessment of Genetic Risk Factors for Thoracic Aortic Aneurysm in Hypertensive Patients. *Am J Hypertens*. 2008;21:1023–1027.
88. Daugherty A, Rateri DL, Charo IF, Owens AP, Howatt DA, Cassis LA. Angiotensin II infusion promotes ascending aortic aneurysms: Attenuation by CCR2 deficiency in apoE \square/\square mice. *Clin Sci*. 2010;118:681–689.
89. Kanematsu Y, Kanematsu M, Kurihara C, Tsou TL, Nuki Y, Liang EI, et al. Pharmacologically Induced Thoracic and Abdominal Aortic Aneurysms in Mice. *Hypertension*. 2010;55:1267–1274.
90. Evangelista A. Imaging aortic aneurysmal disease. *Heart*. 2014;100(12):909-915.
91. Holloway BJ, Rosewarne D, Jones RG. Imaging of thoracic aortic disease. *Br J Radiol*. 2011;84:S338-S354.
92. Gornik HL, Creager MA. Aortitis. *Circulation*. 2008;117(23):3039-3051.
93. Zerizer I, Tan K, Khan S, et al. Role of FDG-PET and PET/CT in the diagnosis and management of vasculitis. *Eur J Radiol*. 2010;73(3):504-509.
94. Tatsumi M, Cohade C, Nakamoto Y, Wahl RL. Fluorodeoxyglucose uptake in the aortic wall at PET/CT: possible finding for active atherosclerosis. *Radiology*. 2003;229(3):831-837.
95. Elefteriades JA, Mukherjee SK, Mojibian H. Discrepancies in Measurement of the Thoracic Aorta: JACC Review Topic of the Week. *J Am Coll Cardiol*. 2020;76(2):201-217.
96. Goldstein SA, Evangelista A, Abbara S, et al. Multimodality imaging of diseases of the thoracic aorta in adults: from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging: endorsed by the Society of Cardiovascular Computed Tomography and Society for Cardiovascular Magnetic Resonance. *J Am Soc Echocardiogr*. 2015;28(2):119-182.
97. Stojanovska J, Rodriguez K, Mueller GC, Agarwal PP. MR imaging of the thoracic aorta. *Magn Reson Imaging Clin N Am*. 2015;23(2):273-291.
98. Mancía G, Fagard R, Narkiewicz K, Redon J, Zanchetti A, Böhm M, Christiaens T, Cifkova R, De Backer G, Dominiczak A, et al. 2013 ESH/ESC practice guidelines for the management of arterial hypertension. *Blood Pressure* 2014; 23: 3–16.

99. Lacro RV, Dietz HC & Mahony L. Atenolol versus losartan in Marfan's syndrome. *New England Journal of Medicine* 2015; 372: 980–981.
100. Shores J, Berger KR, Murphy EA & Pyeritz RE. Progression of aortic dilatation and the benefit of long-term beta-adrenergic blockade in Marfan's syndrome. *New England Journal of Medicine* 1994; 330:1335–1341.
101. Habashi JP, Judge DP, Holm TM, Cohn RD, Loeys BL, Cooper TK, Myers L, Klein EC, Liu G, Calvi C, et al. Losartan, an AT1 antagonist, prevents aortic aneurysm in a mouse model of Marfan syndrome. *Science* 2006; 312:117–121.
102. Mullen MJ, Flather MD, Jin XY, Newman WG, Erdem G, Gaze D, Valencia O, Banya W, Foley CE & Child A. A prospective, randomized, placebo-controlled, double-blind, multicenter study of the effects of irbesartan on aortic dilatation in Marfan syndrome (AIMS trial): study protocol. *Trials* 2013;14:408.
103. Ong KT, Perdu J, De Backer J, Bozec E, Collignon P, Emmerich J, Fauret AL, Fiessinger JN, Germain DP, Georgesco G, et al. Effect of celiprolol on prevention of cardiovascular events in vascular Ehlers-Danlos syndrome: a prospective randomised, open, blinded-endpoints trial. *Lancet* 2010; 376:1476–1484.
104. Moody WE, Pickup L, Plunkett E, Fryearson J, Clift PF, Katie Morris R, Thompson PJ, Thorne S & Hudsmith LE. Feasibility of performing non-contrast magnetic resonance angiography in pregnant subjects with familial aortopathies. *International Journal of Cardiology* 2017; 244:354–357.
105. van Hagen IM & Roos-Hesselink JW. Aorta pathology and pregnancy. *Best Practice and Research: Clinical Obstetrics and Gynaecology* 2014;28:537–550.

CAPÍTULO 18

APLICAÇÕES CLÍNICAS E AVANÇOS TECNOLÓGICOS NA AVALIAÇÃO DA RESERVA DE FLUXO FRACIONÁRIO

Claudio Alves Senne;
Guilherme Ruiz Polatto;
Livia Huck;
Mariana de Paula Peres;
Renan Murilo Dias de Moraes;
Renato Cabral de Paula;
Rodolfo Nichalas Samker Nascimento de Souza;
Tiago Cherbo;
Delfino da Costa Machado Filho.

RESUMO

A reserva de fluxo fracionário (FFR) é uma importante medida de avaliação da gravidade da obstrução coronariana e para a tomada de decisões terapêuticas, principalmente, em pacientes com doença arterial coronariana (DAC). Esse parâmetro indica a capacidade de o vaso sanguíneo fornecer fluxo sanguíneo adequado ao músculo cardíaco durante o estresse induzido pelo exercício ou agentes farmacológicos. A determinação da FFR é frequentemente realizada durante um procedimento de cateterismo cardíaco, onde um fio sensor é inserido no vaso coronário para medir as pressões distais e proximais à estenose. A relação entre essas pressões, quando o vaso está em repouso e quando é submetido a estresse, fornece o valor da FFR. Seu valor normal é considerado igual ou superior a 0,80, indicando que o vaso é capaz de fornecer fluxo sanguíneo adequado ao músculo cardíaco. Valores de FFR abaixo de 0,80 sugerem que a estenose está restringindo o fluxo sanguíneo e podem justificar intervenções coronárias invasivas, como angioplastia com ou sem colocação de stents. A utilidade da FFR vai além da simples visualização anatômica das obstruções coronarianas. Estudos demonstraram que a orientação terapêutica com base na FFR pode resultar em melhores desfechos clínicos em comparação com a avaliação anatômica convencional. Além disso, avanços tecnológicos têm permitido o desenvolvimento de sistemas de FFR sem fio e guias de pressão mais avançados, tornando o procedimento mais acessível e preciso.

Palavras-chave: Doença arterial coronariana. Circulação coronariana. Hemodinâmica. Estresse fisiológico. Angiografia coronária.

1. FISIOLOGIA DA CIRCULAÇÃO CORONÁRIA

Complexa, função cardíaca é altamente dependente da manutenção e modulação do fluxo sanguíneo coronariano. O miocárdio, particularmente o subendocárdio, é o tecido com as maiores demandas aeróbicas basais do corpo – equivalente a 8 a 10 ml de O₂/min/100 g vs. a 0,15 ml de O₂/min/100 g no músculo esquelético. Os três principais determinantes dessa demanda são o estresse da parede, o estado inotrópico e a frequência cardíaca^{1,2}.

O fluxo sanguíneo coronariano é influenciado pela compressão extravascular. Ao longo do ciclo cardíaco, variações na pressão intramiocárdica e intracavitária alteram drasticamente a resistência vascular coronariana. O fluxo sanguíneo coronariano é modulado por variações na resistência do leito vascular. Enquanto o fluxo sanguíneo é predominantemente diastólico na artéria coronária esquerda, na artéria coronária direita também há fluxo sanguíneo sistólico, devido à baixa compressão extravascular exercida pelo ventrículo direito e átrios^{3,4}.

Durante a sístole cardíaca, o fluxo retrógrado ocorre no artérias coronárias e o fluxo anterógrado nas veias coronárias. Como resultado da compressão extravascular resultante da sístole, o leito vascular microcirculatório e intramural se esvazia em duas direções – retrógrada no sentido arterial e anterogradamente no sentido venoso, o que provoca uma diferença de fase de 180° no fluxo nas artérias coronárias e nos seios venosos^{1,5-7}.

Durante a diástole, parte do fluxo anterógrado preenche o leito microcirculatório intramiocárdico. Embora o fluxo sanguíneo coronariano seja fundamentalmente diastólico, durante a protodiástole o fluxo sanguíneo epicárdico e a perfusão miocárdica se dissociam, pois o fluxo sanguíneo se dissipa em um fenômeno de capacitância, à medida que o preenchimento dos ramos intramurais e a microcirculação ordenhada durante a sístole são preenchidos^{5,8}.

Em circunstâncias basais, a relação entre a pressão arterial e o fluxo nas artérias coronárias não são lineares. Se a única situação considerada for análoga à da diástole média final, ou seja, uma situação em que a compressão extravascular é mínima e constante e não há variações na condutância coronária, o fluxo sanguíneo coronário permanece estável numa ampla faixa de pressões. Esse fenômeno é denominado autorregulação coronariana, sendo resultado do tônus miogênico intrínseco, resposta das células musculares lisas das arteríolas coronárias às variações de pressão. A autorregulação coronariana só é eficaz dentro da faixa de pressões indicada: quando a pressão de perfusão cai abaixo dessa pressão, o fluxo sanguíneo coronariano diminui^{1,9-11}.

Durante a hiperemia coronariana máxima, a relação entre pressão arterial coronariana e fluxo é linear. Nesse caso, a vasodilatação completa dos vasos de resistência induzida por um estímulo hiperêmico fisiológico ou farmacológico máximo – aumento do metabolismo miocárdico – estabelece uma relação fixa entre a pressão de perfusão coronariana e o fluxo sanguíneo. A inclinação dessa relação é influenciada pela resistência do sistema: quanto menor for a inclinação (condutância), maior será a resistência do sistema¹². A relação pressão-fluxo durante a hiperemia máxima constitui um teto dos valores esperados de fluxo coronariano para diferentes pressões de perfusão¹³.

O aumento do fluxo sanguíneo – desde a autorregulação até a situação de hiperemia máxima – é um indicador do estado funcional do sistema coronariano. Esse conceito constitui a reserva de fluxo coronariano, um indicador funcional do estado da circulação coronariana utilizado em técnicas diagnósticas⁹⁻¹¹. Em condições normais, a reserva coronariana é transmuralmente heterogênea: no subendocárdio, ela é menor, pois há um maior grau basal de vasodilatação arteriolar como resultado de maiores necessidades metabólicas subendocárdicas².

A presença de estenose epicárdica causa uma perda de energia associada ao fluxo sanguíneo, que é expressa como uma queda na pressão de perfusão efetiva. As estenoses provocam dois tipos de resistência, uma relacionada com o atrito (f) e outra relacionada com a turbulência e a dispersão do fluxo sanguíneo após a passagem da(s) estenose(s). O gradiente de pressão transtenótica (P) tem relação não linear com as componentes f e s e fluxo (Q), de acordo com a expressão $P=fQ+sQ^2$ ^{13,14}.

Os componentes resistivos de atrito e turbulência são influenciados pelas características do sangue (viscosidade e densidade) e da geometria da estenose – correspondente à redução da área luminal, do comprimento e dos ângulos de entrada e saída^{13,14}. A complexa interrelação entre esses fatores contrasta com a simplicidade dos índices de gravidade angiográfica comumente utilizados na prática clínica, como, por exemplo, a porcentagem do diâmetro luminal, e revela as limitações da angiografia para avaliar as repercussões funcionais da estenose¹⁵.

A autorregulação coronariana compensa a queda da pressão arterial causada pela estenose, com o objetivo de manter o fluxo sanguíneo coronariano contínuo. O mecanismo de autorregulação – que em condições fisiológicas ajusta a resistência microcirculatória às necessidades energéticas do miocárdio – tem função compensatória crônica em resposta à queda da pressão intracoronária secundária à estenose. À medida que a estenose aumenta em gravidade, a vasodilatação arteriolar sustentada compromete cada vez mais a função autorreguladora para manter um fluxo sanguíneo miocárdico adequado. A função compensatória da autorregulação coronariana em um vaso estenótico, portanto, ocorre em decorrência da redução da reserva coronariana. A princípio, a reserva coronária

comprometida é evidente no subendocárdio, onde a vasodilatação arteriolar basal é maior devido às maiores demandas energéticas¹⁵.

O efeito hemodinâmico de uma estenose se manifesta com a menor inclinação da relação pressão-fluxo. A utilidade diagnóstica do conceito de reserva coronariana é resultado desse achado. O aumento potencial no fluxo sanguíneo coronariano desde uma determinada pressão basal até a hiperemia máxima – ou seja, a reserva coronariana – diminui na presença de estenose. Este efeito é quantificável em termos absolutos se estiverem disponíveis medições no início do estudo e na hiperemia. Como os leitos vasculares adjacentes apresentam reserva coronariana conservada, a indução de hiperemia máxima também tende a aumentar a heterogeneidade da perfusão miocárdica constituindo a base para diferentes técnicas diagnósticas¹⁵.

Nesse sentido, os vasodilatadores arteriais puros – adenosina, papaverina, dipiridamol – administrados sistemicamente, potencializam a heterogeneidade da perfusão miocárdica regional e transmural, induzindo o fenômeno de roubo quando os vasos das camadas epicárdicas se dilatam. A dobutamina esgota a reserva coronária no vaso estenótico como resultado do aumento metabólico da demanda miocárdica – elevando a contratilidade e o consumo de oxigênio miocárdico mais do que o exercício físico – e induz a vasodilatação da microcirculação. Por exemplo, doses de 30-40 µg/kg/min produzem vasodilatação coronariana semelhante à da adenosina administrada sistemicamente. O exercício físico, por sua vez, é o estímulo mais fisiológico, pois combina estímulos metabólicos com modulação neural da circulação coronariana¹⁶.

A disfunção microcirculatória também se manifesta pela menor inclinação da relação pressão-fluxo. Isso é importante para a correta interpretação das técnicas diagnósticas baseadas na reserva coronariana e explica o desenvolvimento de métodos de avaliação específica da resistência epicárdica e microcirculatória¹⁷⁻²⁰. Muitas entidades clínicas que causam remodelamento da microcirculação coronariana participam do desenvolvimento de estenoses epicárdicas, como diabetes mellitus, hipertensão arterial, tabagismo e hipercolesterolemia, assim como vasculopatia de transplante cardíaco²⁰.

Da mesma forma, a resistência microcirculatória pode aumentar em relação à estimulação alfa-adrenérgica, como, por exemplo, em relação ao exercício físico ou estresse mental, durante isquemia miocárdica aguda, ou como resultado de microembolização, incluindo agregados plaquetários ou trombóticos, partículas resultantes de aterectomia rotacional^{21,23}. Outro aspecto importante para técnicas diagnósticas é que a disfunção microcirculatória reduz o gradiente de pressão transtenótica em uma estenose epicárdica que depende do fluxo sanguíneo coronariano. Este fenômeno pode levar a uma interpretação incorreta de testes diagnósticos baseados na fórmula de Bernouilli ou na medição do gradiente translesional, comprovando a relevância dos testes que permitem uma avaliação

independente da gravidade de uma estenose epicárdica e do estado de microcirculação²⁴.

2. DEFINIÇÕES E CONCEITOS DE RESERVA DE FLUXO FRACIONÁRIO

A reserva de fluxo fracionário (FFR) é definida como a razão entre o fluxo hiperêmico no território miocárdico índice e o fluxo hiperêmico no mesmo território, no caso hipotético de que o vaso epicárdico estivesse completamente normal. A FFR se baseia no princípio de que durante a hiperemia máxima, a relação pressão-fluxo na árvore coronária torna-se linear. Isso possibilita a utilização de um gradiente de pressão para avaliar a gravidade da estenose em termos de comprometimento do fluxo. Assim, quando a relação pressão-fluxo é linear, a relação entre duas pressões coronárias é idêntica à razão entre os fluxos coronários correspondentes a essas pressões. Este conceito se aplica à pressão proximal e distal a uma estenose. A FFR, portanto, representa a fração do fluxo máximo que é mantida apesar da presença da estenose ou o fluxo máximo expresso como fração do seu valor normal²⁵⁻²⁷.

De forma mais simples, o fluxo sanguíneo miocárdico máximo normal (QN) é dado por $QN = (Pa - Pv)/R$, onde R é a resistência miocárdica na vasodilatação máxima, enquanto Pa e Pv representam a pressão aórtica média e a pressão venosa central média, respectivamente. Na presença de estenose, o fluxo sanguíneo máximo real corresponde a $Q = (Pd - Pv)/R$ onde Pd representa a pressão coronária distal hiperêmica. Como o leito vascular miocárdico está vasodilatado ao máximo, sua resistência é mínima e constante. Portanto, a FFR definiu Q/QN , correspondendo a $FFR = Pd - Pv/Pa - Pv$ onde Pa, Pd e Pv representam a pressão média aórtica, coronariana distal e venosa central, obtida na hiperemia coronariana máxima²⁸⁻³².

Esta equação pode ser ainda mais simplificada para: $FFR = Pd/Pa$ durante hiperemia máxima. Supondo que um sistema constituído por uma artéria coronária e seu miocárdio dependente estudado na vasodilatação máxima, correspondendo à hiperemia coronariana e miocárdica máxima quando a resistência miocárdica é mínima (e, portanto, constante) e o fluxo sanguíneo é proporcional à pressão motriz. Na ausência de estenose coronária, a pressão de perfusão sobre o miocárdio seria de 100 mmHg²⁸⁻³². Na presença de estenose coronariana, resultando em gradiente hiperêmico de 30 mmHg, a pressão de perfusão diminui para 70 mmHg. Portanto, o fluxo sanguíneo máximo atingível para o miocárdio na presença de estenose é de apenas 70% do fluxo máximo normal. Nesse caso, a FFR do miocárdio suprida por esta artéria é de 70% ou 0,7. Assim, a FFR é definido como a razão entre o fluxo hiperêmico no território miocárdico índice e o fluxo hiperêmico nesse mesmo território no caso hipotético de o vaso epicárdico estar normal^{33,34}.

Em outras palavras, a FFR expressa o fluxo sanguíneo hiperêmico máximo no território miocárdico como uma fração do seu valor normal, ou mais simplesmente, ela expressa a extensão em que o fluxo sanguíneo miocárdico máximo é limitado pela presença de uma estenose epicárdica. Por exemplo, se a FFR for 0,60, significa que o fluxo sanguíneo miocárdico máximo atinge apenas 60% do seu valor normal. Importante destacar, que a FFR é independente da frequência cardíaca, pressão arterial e contratilidade com um valor normal inequívoco de 1,0^{34,35}.

A princípio, a FFR foi denominada FFR miocárdico (FFRmyo), pois esse índice leva em consideração a contribuição do fluxo colateral e, conseqüentemente, expressa a FFR para um determinado território miocárdico. O termo FFR coronário (FFRcor) se refere à razão entre o fluxo sanguíneo máximo na artéria coronária alvo e o fluxo sanguíneo máximo hipotético na mesma artéria na ausência de estenose. Seu cálculo requer a exclusão de contribuições para o fluxo sanguíneo miocárdico que não seja o vaso coronário principal, como colaterais coronárias ou enxerto de bypass. Portanto, FFRcor é definida como $(P_d - P_w)/(P_a - P_w)$, onde P_a representa a pressão aórtica média, P_d representa a pressão coronária distal média e P_w pode ser considerada a pressão de cunha coronária, que é assumida como um estimativa do fornecimento de fluxo colateral e é medida na oclusão coronária. A diferença entre FFRmyo e FFRcor representa a contribuição do fluxo colateral para a perfusão miocárdica total, conhecida como fluxo colateral fracionado. Como a FFRmyo reflete a contribuição anterógrada e colateral para a perfusão miocárdica máxima, é o índice de fluxo mais importante do ponto de vista clínico e por esse motivo ganhou a definição FFR³³⁻³⁶.

2.1 LIMITAÇÕES POTENCIAIS DO FFR

Devido à sua facilidade de uso, a FFR é cada vez mais utilizada em todo o mundo. Porém, algumas limitações potenciais são relacionadas às bases sobre as quais a FFR foi desenvolvida. Primeiramente, a relação pressão-fluxo real na hiperemia não é linear, mas na verdade curvilínea, ou seja, é linear incremental na faixa fisiológica de pressões de perfusão, mas tem uma interceptação de pressão diferente de zero, pois o fluxo sanguíneo coronário cessa a uma pressão de perfusão de aproximadamente 20 mmHg³⁷.

A contrapressão venosa, o fluxo colateral, a capacitância epicárdica – que descreve o efeito do armazenamento de sangue nos vasos epicárdicos durante a sístole e sua subsequente descarga nos vasos subendocárdicos durante a diástole – e a complacência intramiocárdica contribuem para a pressão de interceptação³³. A pressão venosa foi subtraída da pressão aórtica e coronariana distal na validação experimental da FFR. Porém, essa correção não é frequentemente realizada na prática clínica diária, pois a pressão venosa costuma ser muito baixa e sua influência é,

consequentemente, considerada insignificante em comparação com os demais determinantes do intercepto pressórico diferente de zero³⁸.

Em pacientes com disfunção miocárdica e insuficiência cardíaca, a contribuição da pressão venosa deve ser levada em consideração. Como mencionado, o mesmo grau de estenose pode produzir resultados diferentes de FFR na presença de disfunção microvascular, pois pode reduzir o gradiente de pressão, levando à superestimação do FFR e à subestimação da gravidade da estenose³⁸.

Essa possibilidade deve ser considerada quando há suspeita de disfunção microvascular, devido ao agrupamento de muitos fatores de risco, incluindo diabetes ou em pacientes com síndrome coronariana aguda, onde a microcirculação pode ser afetada³⁹. Curiosamente, a reserva de fluxo coronário (CFR) e o FFR podem ser discordantes em um cenário com FFR normal ($> 0,80$), mas reserva de fluxo coronário reduzida ($< 2,0$), devido à disfunção microvascular (FFR falso-negativo suposto)⁴⁰⁻⁴³. Este grupo de pacientes parece apresentar um alto risco de eventos cardiovasculares no acompanhamento de longo prazo^{44,45}.

Menos comumente, a reserva de fluxo coronariano pode ser normal, mas a FFR anormal em decorrência de um grande aumento (supernormal) no fluxo na presença de estenose moderada, levando a maior gradiente e valores mais baixos de FFR (FFR falso-positivo suposto)^{44,45}. O roubo coronário, por sua vez, pode ocorrer quando um vaso colateral fornecedor é estenose⁴⁶.

Nesse cenário, a pressão distal será menor devido ao fenômeno de roubo. Na verdade, quando a resistência distal no território do segundo vaso diminui, como, por exemplo, após a administração de um estímulo vasodilatador, o fluxo sanguíneo aumenta e, como resultado, a pressão coronariana distal diminui, resultando em uma menor pressão de perfusão sobre as colaterais e diminuição do fluxo colateral para território da primeira artéria, levando a maiores gradientes transtenóticos e menores valores de FFR. Teoricamente, a infusão de vasodilatadores por via intracoronária no vaso interrogado deveria levar a uma FFR mais elevada, uma vez que a pressão distal não será reduzida pelo roubo coronário e a contribuição da pressão colateral será mantida. Porém, faltam estudos nessa área⁴⁶.

2.2 VALIDAÇÕES DE FFR E LIMIARES ISQUÊMICOS

A FFR foi validada por sua precisão na identificação de estenoses coronárias associadas à isquemia miocárdica reversível detectada por testes de estresse não invasivos⁴⁷. Inicialmente, um valor de corte de FFR de 0,66 foi proposto por De Bruyne et al⁴⁸, pois esse valor refletia com mais precisão os resultados do teste eletrocardiográfico de tolerância ao exercício, com sensibilidade e especificidade associadas de aproximadamente 86%.

Posteriormente, Pijls et al³³ sugeriram um segundo valor de corte de 0,74 com base na comparação da FFR com a isquemia induzível durante o teste de estresse. Porém, nesse estudo os pacientes só foram incluídos se o

teste de estresse positivo estivesse associado à presença de doença uniaxial e o teste de estresse fosse negativo após tratamento bem-sucedido da estenose com angioplastia com balão. A partir daí, foi proposto um valor de corte de 0,75, como resultado da comparação multitestes com testes eletrocardiográficos de tolerância ao exercício, ecocardiografia sob estresse e imagens de perfusão miocárdica⁴⁹. Esse valor de corte foi adotado no primeiro ensaio de tomada de decisão usando FFR, o estudo DEFER⁵⁰.

Outros estudos não conseguiram reproduzir a alta acurácia diagnóstica do ponto de corte de 0,75 FFR observado por Pijls et al no teste de tolerância ao exercício e no estudo multiteme (97% e 93%, respectivamente)^{33,49}. No entanto, muitos estudos não incluíram pacientes com alívio documentado da isquemia após uma revascularização bem-sucedida, mas simplesmente correlacionaram testes não invasivos com valores de FFR. Isso pode ter influenciado a precisão da FFR ao inscrever pacientes com isquemia falso-positiva durante testes de estresse não invasivos. Uma FFR < 0,75 tem especificidade de 100%, sensibilidade de 88%, valor preditivo positivo de 100% e precisão geral de 93% para isquemia. Porém, para melhorar a sensibilidade (>90%) com o objetivo de obter mais resultados falsos positivos e menos especificidade, ensaios de FFR em grande escala mudaram o ponto de corte para realizar intervenção coronária percutânea (ICP) para 0,80⁵¹.

Ao utilizar esse ponto de corte, o resultado clínico foi melhorado pela FFR tanto nos estudos FAME como nos estudos FAME 2^{51,52}. No entanto, o conceito de um ponto de corte fixo foi desafiado por uma meta-análise, sugerindo que a FFR demonstra uma relação contínua e independente com resultados subsequentes, com lesões com valores mais baixos de FFR recebendo maiores benefícios absolutos da revascularização⁵³. Importante destacar que a FFR tem alta reprodutibilidade, como mostrado em um estudo com medição seriada da FFR em 325 pacientes nos quais a FFR foi medida duas vezes em um intervalo de 10 minutos (R de correlação = 0,983)⁵⁴.

3. OBTENÇÃO DA RESERVA DE FLUXO FRACIONÁRIO

Atualmente, a medição do FFR requer cateterismo cardíaco. O método mais comum é usar um fio de pressão de 0,014 polegadas, que contém um transdutor de pressão com um sensor piezoelétrico a uma distância fixa na extremidade distal do fio. A anticoagulação é administrada, semelhante aos protocolos de intervenção coronária percutânea (ICP)⁵⁵⁻⁵⁹.

Inicialmente, as pressões medidas a partir da ponta do cateter-guia e do transdutor de pressão no fio de pressão são equalizadas na aorta ascendente. Após o encaixe do segmento arterial coronário que será avaliado com o cateter-guia, o fio de pressão é avançado por meio de uma lesão coronária estenótica. Após induzir um estado de hiperemia máxima com medicamentos vasodilatadores epicárdicos e microvasculares, as leituras de pressão pelo cateter-guia (pressão arterial aórtica) e do transdutor de fio de

pressão de ponta distal são registradas simultaneamente, fornecendo tanto as leituras de pressão instantânea quanto os valores médios⁵⁵⁻⁵⁹.

É tomado cuidado durante a medição para desencaixar o cateter-guia das artérias coronárias. A menor relação média da pressão distal-aórtica registrada determina o valor da FFR para o segmento arterial estudado. Uma proporção completamente normal é 1. Uma FFR de 0,7 indica que a reserva relativa do fluxo sanguíneo miocárdico nessa distribuição coronária é 70% do que seria se fosse completamente normal⁵⁵⁻⁵⁹.

Um retrocesso do fio pode ser realizado para determinar o comprimento e a localização espacial exata da diminuição da pressão. Isso ajuda a verificar se não ocorreu nenhum desvio eletrônico enquanto as pressões foram registradas. No cenário de múltiplas lesões seriadas, o fio é colocado além da lesão mais distal e, da mesma forma, um recuo pode determinar a contribuição relativa de cada lesão. O significado fisiológico de uma lesão em outro segmento arterial coronário pode ser determinado pela repetição da medição da FFR^{60,61}.

4. INDICAÇÕES E APLICAÇÕES DA FFR

A FFR pode ser usada tanto na doença arterial coronariana (DAC) estável quanto na síndrome coronariana aguda (SCA), embora a indicação direta seja diferente. Além disso, pode ser útil como preditor de eventos cardiovasculares e na avaliação da relevância hemodinâmica de uma ponte miocárdica⁶².

4.1 DOENÇA ARTERIAL CORONARIANA E FFR

A angiografia coronária invasiva (ACI) com FFR é o padrão atual para diagnosticar DAC hemodinamicamente significativa e determinar a necessidade de revascularização. A FFR está indicada em todos os pacientes com lesões coronárias intermediárias visíveis durante a ACI, que é definida como uma estenose de 40 a 90% pelas diretrizes europeias. As diretrizes se baseiam em vários ensaios publicados nas últimas décadas⁶²⁻⁶⁴. O estudo DEFER⁵⁰ foi o primeiro a avaliar o impacto clínico da revascularização guiada por FFR em pacientes com estenoses intermediárias. Seus resultados mostraram que a intervenção coronária percutânea (ICP) para estenose, com valores de FFR <0,75, melhora a angina de peito e os sintomas associados.

O segundo ensaio sobre tratamento guiado por FFR foi o FAME⁶⁵. Verificou-se que o tratamento guiado por FFR, utilizando um valor de corte diferente de 0,80, está associado a uma redução significativa em procedimentos invasivos e eventos cardíacos adversos maiores (MACE) – composto de morte, infarto do miocárdio e revascularização repetida – até 2 anos após a ICP em comparação com o tratamento guiado por ACI. O ensaio FAME-2 foi desenvolvido para determinar se essa diferença poderia ser atribuída à estratégia guiada por FFR, mas foi encerrado prematuramente. Foi observado um número inaceitavelmente maior de MACE no grupo terapia médica otimizada (OMT), impulsionado pela alta incidência de procedimentos

urgentes de revascularização⁶⁶. Esses resultados foram confirmados após 5 anos de acompanhamento⁶⁷.

Para pacientes sem DAC hemodinamicamente significativa, a adição de ICP à OMT não leva a uma redução adicional de MACE⁶⁸. Além disso, a carga anatômica residual da doença não foi associada à falência do vaso alvo 2 anos após a ICP⁶⁴. O estudo DEFER mostra, após 15 anos de acompanhamento, que os pacientes nos quais a ICP foi adiada com base na FFR não significativa tiveram menos infartos do miocárdio do que os pacientes que receberam ICP apesar da FFR não significativa. Estes resultados sugerem que a ICP de lesões funcionalmente não significativas, na realidade, piora os resultados a longo prazo⁶⁹.

Vários estudos avaliaram o uso da FFR para orientação do tratamento em estenoses intermediárias do tronco da coronária esquerda (TCE) para decidir entre revascularização cirúrgica e OMT. Esses estudos descobriram que a revascularização – geralmente por cirurgia de revascularização do miocárdio (CABG) nesses estudos – pode ser adiada com segurança para pacientes com valores de FFR >0,80. Nenhuma diferença foi encontrada nas taxas de sobrevida entre pacientes com FFR >0,80 tratados com OMT e pacientes com FFR ≤0,80 que submetidos à CABG. A FFR é uma ferramenta segura e útil no processo de tomada de decisão em relação às estenoses do TCE, sendo recomendada para pacientes com estenoses intermediárias do TCE para evitar procedimentos desnecessários de revascularização^{70,71}.

4.2 SÍNDROME CORONARIANA AGUDA

A ICP é a estratégia de revascularização mais rápida e disponível, sendo, portanto, o método de escolha em pacientes com SCA⁷². A FFR não é recomendada como estratégia de avaliação funcional da lesão culpada. Detritos microcirculatórios após a lesão culpada causam resistência elevada da microvasculatura e geram uma falsa elevação do valor FFR⁷³. A FFR, porém, é necessária para a avaliação de lesões adicionais na presença de doença multiarterial (DMV)⁷⁴.

Os estudos PRAMI⁷⁵, COMPLETE⁷⁶ e CvLPRIT⁷⁷ mostraram que a revascularização completa de todas as estenoses angiograficamente significativas de pacientes com Infarto agudo do miocárdio com supradesnivelamento do ST (IAMCSST) levou a uma redução significativa de MACE durante o acompanhamento em comparação com o tratamento apenas da lesão culpada. Além disso, os estudos Compare-Acute⁷² e o estudo DANAMI-3-PRIMULTI⁷⁸, por sua vez, usaram uma estratégia de tratamento baseada em FFR para pacientes com IAMCSST com DMV e também encontraram menos MACE após revascularização completa, especialmente devido a revascularizações mais urgentes somente depois do tratamento da lesão culpada.

Um subestudo FAME⁷⁹ indicou que a revascularização guiada por FFR é suficiente, e a revascularização de lesões que eram apenas

angiograficamente significativas não reduziu ainda mais o risco de MACE. Com isso, as diretrizes da European Society of Cardiology (ESC) de 2018 sobre revascularização recomendam a revascularização completa de todas as lesões significativas em pacientes com SCA com DMV.

4.3 FFR PÓS-ICP

A avaliação das estenoses apenas pela gravidade anatômica não é confiável e isso se estende à análise dos resultados da ICP⁸⁰. Valores ideais de FFR pós-ICP, geralmente significando $\text{FFR} \geq 0,90$, estão associados a melhores resultados, como uma menor taxa de MACE e recorrência de angina^{80,81}. Com resultados de ICP angiograficamente satisfatórios, a avaliação do FFR pós-ICP mostra valores de FFR subótimos em 30 a 65% dos pacientes e valores de FFR prejudicados ($\text{FFR} \leq 0,80$) em até 20% dos pacientes⁸⁰⁻⁸³.

Os valores de FFR pós-ICP são influenciados por vários fatores, como DAC difusa sem lesões focais, presença de lesões residuais inadequadas para ICP, trajetória inicial estreita ou curta do stent, mau posicionamento do stent ou expansão subótima, dissecação da borda e placa saliência^{80,81,83}. Além disso, a melhora do fluxo coronariano após ICP pode mostrar que outras estenoses na mesma artéria coronária também são funcionalmente significativas, especialmente lesões mais distais⁸¹.

Estudos avaliaram a prevalência e o tratamento subsequente de valores de FFR abaixo do ideal e prejudicados após ICP⁸⁰⁻⁸³. Geralmente, o tratamento é realizado por pós-dilatação ou implante de stent adicional, às vezes auxiliado por técnicas de imagem intracoronárias, como ultrassom intracoronário (USIC) e tomografia de coerência óptica (OCT)⁸¹. Embora os tratamentos adicionais, muitas vezes, melhorem o valor do FFR pós-ICP, os valores de FFR ideais são obtidos apenas em uma minoria das lesões tratadas⁸⁰⁻⁸³. Evidências limitadas estão disponíveis, enquanto o único ensaio clínico randomizado e controlado não mostrou nenhuma diferença significativa nos resultados entre a avaliação dos resultados da ICP guiada pela fisiologia e pelo FFR⁸³.

É possível que os fatores que influenciam os valores de FFR pós-ICP também sejam fatores de risco para aterosclerose futura e falência do vaso-alvo, especialmente doença coronariana difusa e lesões residuais. A causa dos valores de FFR pós-ICP abaixo do ideal e prejudicados normalmente está localizada fora do stent. Pode ser que os pacientes com maior risco de MACE futuros ou falência do vaso-alvo também tenham maior probabilidade de apresentar valores de FFR pós-ICP abaixo do ideal, independentemente de qualquer relação causal existente⁸¹.

Embora teoricamente provável, ainda não se sabe se tratamentos adicionais baseados em FFR pós-ICP subótimo ou prejudicado levam a melhores resultados a longo prazo. São necessários mais ensaios clínicos randomizados e com seguimento prolongado para avaliar esse fato. Portanto,

as evidências atualmente disponíveis não apoiam medições de FFR pós-ICP⁸¹.

4.4 FFR GLOBAL

A FFR global é definida como a soma dos valores de FFR nas três principais artérias coronárias – artéria coronária direita (ACD), artéria descendente anterior esquerda (ADA), artéria circunflexa (Cx). Um estudo retrospectivo comparou os valores globais de FFR entre pacientes dos estudos FAME sem lesões hemodinamicamente significativas. Valores globais mais baixos de FFR (<2,80) foram associados a uma taxa MACE mais alta em comparação com valores globais intermediários (2,80-2,88) e altos (>2,88), impulsionados principalmente por uma taxa maior de revascularização aguda. Não foi encontrada relação entre o resultado em 5 anos e a presença ou número de lesões angiograficamente significativas ou se os pacientes foram ou não submetidos a ICP⁸⁴.

4.5 AVALIAÇÃO DA SIGNIFICÂNCIA HEMODINÂMICA DA PONTE MIOCÁRDICA

A ponte miocárdica é uma anomalia congênita na qual parte de uma artéria coronária é coberta pelo miocárdio sobrejacente⁸⁵. Isso resulta em compressão dos vasos durante a sístole e pode causar angina e isquemia miocárdica na ausência de doença arterial coronariana^{85,86}. A ultrassonografia intravascular é o padrão para detecção de ponte miocárdica. Apenas em uma minoria de casos, a ponte pode ser identificada pelo característico efeito de ordenha durante a ACI regular^{85,87}. Como a FFR regular é baseada nas pressões médias ao longo de todo o ciclo cardíaco, e o excesso de pressão sistólica ocorre na ponte miocárdica, a FFR não é confiável. Técnicas mais recentes como a razão livre de ondas instantânea (iFR) podem superar essas limitações⁸⁸.

5. SELEÇÃO DE PACIENTES

As diretrizes atualmente recomendam a medição do FFR em todos os pacientes com lesões coronarianas intermediárias observadas durante a ACI. Porém, diversas comorbidades podem influenciar o desempenho e a segurança da FFR⁶²⁻⁶⁵.

5.1 PACIENTES IDOSOS

Com o aumento da idade ocorre um aumento da disfunção microvascular e da velocidade do fluxo coronário, levando a uma redução da pressão de perfusão coronária e do enchimento coronário diastólico. Teoricamente, isso afeta a avaliação da FFR, assim como sua precisão. Estudos demonstraram que os valores da FFR aumentam com a idade, independentemente de outros fatores, como a gravidade da estenose. A diferença entre a pressão de repouso e a pressão durante a hiperemia máxima é menor em pacientes idosos^{89,90}.

Observou-se uma FFR significativamente maior para graus semelhantes de estenose e extensão da lesão em pacientes mais velhos (>70 anos de idade) em comparação com pacientes mais jovens. Considera-se que isso possa ser atribuído à redução da resposta de hiperemia, significando redução da resposta vasodilatadora à adenosina. Essa possibilidade é apoiada por uma diminuição significativamente maior dos valores de FFR em pacientes mais jovens após a administração de doses crescentes de adenosina⁹¹. Essas diferenças podem levar ao subtratamento de lesões coronarianas em pacientes idosos quando se utiliza FFR.

Por outro lado, o possível impacto da microvasculatura doente nas medições da FFR permanece em discussão. Tem-se argumentado que a resistência miocárdica ainda deve ser mínima na presença de uma microvasculatura comprometida e, portanto, a pressão coronária deve ser proporcional ao fluxo coronário, independentemente da resposta vasodilatadora⁹².

O impacto das diferenças mencionadas nas decisões de tratamento, na condição clínica e nos eventos cardíacos adversos não foi mencionado nos estudos. Porém, um subestudo FAME identificou que, embora os valores de FFR sejam menos propensos a serem anormais em pacientes idosos para qualquer grau de estenose, a ICP guiada por FFR foi benéfica em comparação à ICP guiada por angiografia tanto para pacientes com mais de 65 anos de idade com DMV quanto para pacientes mais jovens com DMV. Portanto, o uso da orientação FFR no tratamento da DAC é atualmente recomendado em pacientes idosos⁹⁰.

5.2 DIABETES MELLITUS

Avaliar visualmente a gravidade da DAC é ainda mais desafiador em pacientes que sofrem de diabetes mellitus (DM) devido à aterosclerose difusa e acelerada. Além disso, os diabéticos sofrem mais de disfunção microvascular, levando a pressão elevada na microcirculação, o que leva a valores elevados de FFR. Por isso, a acurácia da FFR tem sido questionada em pacientes diabéticos^{93,94}. Estudos que compararam valores de FFR entre pacientes diabéticos e não diabéticos com resultados semelhantes de Análise Coronária Quantitativa (ACQ) demonstraram que a avaliação da gravidade funcional da estenose coronariana usando FFR foi confiável em pacientes diabéticos. Porém, observaram medições de FFR abaixo do ideal em pacientes diabéticos com HbA1c >7%, o que ocorre em pacientes com glicose plasmática cronicamente elevada – ou seja, DM não controlada^{93,95}.

O adiamento da ICP em diabéticos demonstrou ser seguro quando os valores de FFR indicam uma estenose hemodinâmica não significativa, mas foi relatada uma tendência a mais revascularizações da lesão-alvo⁹⁶. Uma análise secundária do estudo DEFINE-FLAIR⁹⁷ descreveu um risco 2 vezes maior de MACE para pacientes diabéticos em comparação com não diabéticos, devido, principalmente, a mais infartos do miocárdio não fatais e revascularizações não planejadas. Não foi observada interação significativa

entre a estratégia de revascularização e a presença de diabetes para risco de morte, morte cardiovascular e revascularização não planejada.

5.3 HIPERTROFIA VENTRICULAR ESQUERDA

Efeitos crescentes e decrescentes nos valores medidos de FFR foram observados em pacientes com hipertrofia ventricular esquerda (HVE) na precisão da FFR. Com base na teoria hemodinâmica, deveria haver uma relação inversa entre a massa do miocárdio suportada por um segmento coronário e o valor da FFR desse segmento, onde uma estenose semelhante produz um valor de FFR mais baixo na presença de uma massa miocárdica maior^{98,99}.

Foi demonstrado que uma estenose em um segmento coronário que suporta uma grande quantidade de miocárdio tem maior probabilidade de ter um valor FFR $\leq 0,80$ do que uma estenose de grau semelhante em um segmento que suporta uma pequena quantidade de miocárdio. Esses achados apoiam a teoria hemodinâmica, embora esta não tenha sido avaliada em pacientes com HVE grave⁹⁸.

Por outro lado, a HVE está associada à disfunção microvascular e à diminuição do fluxo coronariano. A disfunção diastólica, presente em algum grau na HVE, leva ao aumento da compressão extravascular da microcirculação e, portanto, eleva a FFR. Esses fatores podem equilibrar os efeitos uns dos outros, explicando por que vários estudos que investigaram o impacto da HVE na FFR não encontraram diferença entre pacientes com e sem HVE^{99,100}.

5.4 INSUFICIÊNCIA CARDÍACA E FUNÇÃO VENTRICULAR ESQUERDA PREJUDICADA

A maioria dos estudos sobre a combinação de insuficiência cardíaca e DAC foi realizada em pacientes com cardiomiopatia isquêmica. A revascularização bem-sucedida em pacientes com cardiomiopatia isquêmica baseada em DAC não tratada pode melhorar a função ventricular esquerda (FVE) e o prognóstico, especialmente quando há presença de miocárdio hibernante. As diretrizes sugerem uma abordagem semelhante em relação à avaliação da gravidade da DAC em pacientes com insuficiência cardíaca¹⁰¹. Porém, existe uma preocupação de que a FFR seja menos precisa em pacientes com fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE) reduzida. Isso se baseia nos possíveis efeitos que o aumento da pressão diastólica final do ventrículo esquerdo, a elevação da pressão venosa e a redução da massa de miocárdio viável poderiam ter sobre a pressão e o fluxo coronários¹⁰².

Uma subanálise do estudo FAME, comparando pacientes com FEVE preservada com aqueles com FEVE $<50\%$ e subsequentemente $<40\%$, não mostrou nenhum impacto da FEVE reduzida no valor da FFR, com exceção de estenose grave ($>90\%$) no segmento medido. A redução de MACE e de seus componentes individuais no braço guiado por FFR foi semelhante para

pacientes com FEVE reduzida em comparação com aqueles com FEVE preservada¹⁰².

Além disso, o tratamento guiado por FFR foi associado a taxas mais baixas de eventos cardiovasculares e cerebrovasculares adversos maiores (MACCE) e procedimentos de tratamento menos invasivos. Os pacientes foram submetidos com mais frequência a ICP em vez de CABG e foram mais frequentemente adiados para OMT¹⁰³. Também foi demonstrado que as diferenças nos valores de FFR em pacientes com pressões atriais direitas elevadas tiveram impacto clínico insignificante e geralmente estavam dentro dos limites da repetibilidade teste-reteste¹⁰⁴.

5.5 ESTENOSE GRAVE DA VÁLVULA AÓRTICA

Como a DAC é comum em pacientes com estenose aórtica grave, recomenda-se angiografia coronariana antes da troca valvar para avaliar se a revascularização é necessária. A precisão das medições de FFR em pacientes com estenose aórtica grave não é clara. Considera-se que as pressões ventriculares mais elevadas, as pressões aórticas mais baixas, o fluxo coronário mais baixo e a disfunção microvasculatória que estão associadas à estenose aórtica afetam os valores do FFR. Além disso, a estabilidade hemodinâmica em pacientes com estenose aórtica grave é frágil, o que pode fazer com que os profissionais médicos evitem o uso de medicação vasoativa e medidas invasivas de pressão intracoronária¹⁰⁵.

O uso de FFR em pacientes com estenose valvar aórtica está associado à redução da gravidade da DAC, a mais procedimentos de revascularização com ICP em vez de revascularização miocárdica e adiamento da troca valvar. A CABG guiada por FFR em pacientes com estenose aórtica está associada a menos enxertos venosos e menos anastomoses. As taxas de MACE após 5 anos de acompanhamento parecem ser comparáveis para orientação por FFR e orientação por angiografia em pacientes com estenose aórtica¹⁰⁶. Geralmente, em pacientes com valores de FFR $\leq 0,80$ pré-implante transcater de válvula aórtica (TAVI), indicando estenose hemodinamicamente significativa, a FFR tende a ser ainda menor após o procedimento. Para pacientes com valores de FFR $>0,80$ pré-TAVI, a FFR tende a aumentar após o procedimento¹⁰⁷.

As alterações do FFR após TAVI parecem ser ligeiras, mas valores limítrofes negativos podem se tornar positivos após TAVI em uma minoria de pacientes e vice-versa. Um estudo comparando os valores de FFR pré e pós-TAVI descobriu que os valores negativos de FFR pré-TAVI se tornaram positivos pós-TAVI em 6% dos pacientes, e os valores limítrofes positivos de FFR (0,75–0,80) pré-TAVI se tornaram negativos após TAVI em 5% dos pacientes. Porém, também foi encontrada uma diminuição do FFR pós-TAVI com redução adicional após acompanhamento de longo prazo, atribuída ao aumento da velocidade do fluxo coronariano hiperêmico¹⁰⁷.

6. IMPACTO DO FFR NA ESTRATÉGIA DE REVASCULARIZAÇÃO

A vantagem de uma estratégia de revascularização guiada por FFR em comparação com a revascularização guiada por ICA foi comprovada por grandes ensaios randomizados. Para a CABG, porém, o benefício da orientação da FFR ainda é controverso. Além disso, algumas lesões são mais difíceis de abordar para qualquer estratégia de revascularização¹⁰⁸.

6.1 CABG

Conforme mencionado, a análise visual das artérias coronárias não é suficiente para avaliar o significado hemodinâmico de uma lesão coronária. Porém, meta-análises não encontraram diferença no MACE entre CABG guiada por FFR e por ICA. Foi descoberto que a CABG guiada por FFR reduz a complexidade da cirurgia. Os pacientes guiados por FFR receberam menor número de anastomoses, mais enxertos arteriais e foram submetidos com maior frequência a procedimentos sem bomba, que estão associados à redução de complicações de curto prazo¹⁰⁸⁻¹¹¹.

Também se observa uma melhora significativa na patência do enxerto em comparação com a CABG guiada por ICA¹⁰⁸. Uma possível explicação para a aparente falta de benefícios da CABG guiada por FFR pode ser encontrada na colateralização cirúrgica – o enxerto pode proteger contra os efeitos da progressão de lesões coronarianas em segmentos proximais¹¹⁰.

O enxerto de artérias coronárias não gravemente doentes está associado a uma maior taxa de fechamento do enxerto, devido ao fluxo competitivo na artéria coronária enxertada. Testes funcionais podem ajudar a orientar a estratégia de revascularização cirúrgica em lesões ambíguas⁶². Como a CABG guiada por FFR levou a procedimentos menos complexos, a FFR poderia ser uma ferramenta útil nas discussões do Heart Team para escolher a melhor e menos invasiva abordagem cirúrgica para cada paciente individual¹¹⁰.

6.2 LESÕES DE BIFURCAÇÃO

O tratamento das lesões de bifurcação é complexo e está associado a maiores taxas de eventos^{112,113}. O uso da FFR no diagnóstico de lesões significativas de bifurcação e ramos laterais é seguro e leva a menos intervenções nos ramos laterais com resultados clínicos semelhantes. A FFR apresenta estenose funcional significativa em apenas uma minoria dos ramos laterais angiograficamente significativos e aponta significado funcional em ramos laterais angiograficamente não significativos. Porém, uma estenose funcionalmente significativa proximal ou distal da lesão do ramo lateral pode influenciar o valor medido da FFR, levando a uma FFR falsamente reduzida ou elevada, respectivamente. Considerando essa influência, o momento e a colocação adequados das medições de FFR são importantes ao avaliar lesões nos ramos laterais¹¹⁴⁻¹¹⁷.

7. FFR NA PRÁTICA DIÁRIA

Na era atual, uma abordagem baseada em evidências é importante para orientar as decisões de revascularização, especialmente quando a avaliação funcional de uma estenose coronária está disponível. Embora a maioria dos estudos favoreça a incorporação do FFR, vale a pena mencionar que os estudos clínicos que apoiam o FFR têm algumas desvantagens, como, por exemplo, o estudo DEFER, que selecionou um número relativamente pequeno de pacientes, enquanto o desenho dos ensaios FAME e FAME II os tornaram suscetíveis a viés de seleção, pois a maioria dos pacientes incluídos apresentava DAC de menor complexidade⁵⁰⁻⁵².

Além disso, na prática clínica, muitos fatores podem influenciar a decisão de realizar a revascularização, incluindo a preferência do paciente, a adesão à medicação, a tendência ao sangramento, a complexidade da lesão coronariana e vários outros fatores que podem levar a uma decisão discordante da FFR. A medição da FFR também pode ser subótima em casos de hiperemia submáxima ou de lesão coronária ostial, que causa amortecimento da pressão e reduz o fluxo sanguíneo máximo. Apesar dos possíveis desafios na medição da FFR que podem ser consideradas pelo médico e afetar a decisão clínica, a maioria dos resultados da FFR obtida em grande parte dos cenários clínicos representa o verdadeiro significado fisiológico da lesão e pode, portanto, orientar a intervenção coronária¹¹⁸.

REFERÊNCIAS

1. Opie LH. The Heart: physiology, from cell to circulation. Philadelphia: Lippincot-Raven, 1998; p. 267-94.
2. Marcus ML. Metabolic regulation of coronary blood flow. En: Marcus ML, editor. The coronary circulation in health and disease. New York: McGraw-Hill, 1983; p. 65-92.
3. Marcus ML. Differences in the regulation of coronary perfusion to the right and left ventricles. En: Marcus ML, editor. The coronary circulation in health and disease. New York: McGraw- Hill, 1983; p. 337-47.
4. Akasaka T, Yoshikawa J, Yoshida K, Hozumi T, Takagi T, Okura H. Comparison of relation of systolic flow of the right coronary artery to pulmonary artery pressure in patients with and without pulmonary hypertension. *Am J Cardiol* 1996;76:240-4.
5. Hoffman J, Spaan JAE. Pressure-flow relations in coronary circulation. *Physiol Rev* 1990;70:331-90.
6. Klues HG, Schwartz ER, von Dahl J, Reffelmann T, Reul H, Potthast K, et al. Disturbed intracoronary hemodynamics in myocardial bridging. Early normalization by intracoronary stent placement. *Circulation* 1997;96:2905-13.
7. Iwakura K, Ito H, Takiuchi S, Taniyama Y, Nakatsuchi Y, Negoro S, et al. Alteration in the coronary blood flow velocity pattern in patients with no reflow and reperfused acute myocardial infarction. *Circulation* 1996;94:1269-75.

8. Kajija F, Tomonaga G, Tsujioka K, Ogasawara Y, Nishihara H. Evaluation of local flow velocity in proximal and distal coronary arteries by laser Doppler method. *J Biomech Eng* 1985;107:10-5.
9. Gould KL. Pressure-flow characteristics of coronary stenoses in unanesthetized dogs at rest and during coronary vasodilation. *Circ Res* 1978;43:242-3.
10. Gould K. Coronary artery stenosis and reversing atherosclerosis. Londres: Arnold Publishers, 1999; p. 3-29.
11. Klocke FJ. Measurements of coronary blood flow and degree of stenosis; current clinical implications and continuing uncertainties. *J Am Coll Cardiol* 1983;1:131-41.
12. Mancini GBJ, McGillem MJ, DeBoe SF, Gallagher KP. The diastolic hyperemic flow vs pressure relation: a new index of coronary stenosis severity and flow reserve. *Circulation* 1989;80:941-50.
13. Gould KL, Lipscomb K, Hamilton GW. Physiological basis for assessing critical coronary stenosis: instantaneous flow response and regional redistribution during coronary hyperemia as measures of coronary flow reserve. *Am J Cardiol* 1974;33:87- 94.
14. Kirkeeide RL, Gould KL, Parsel L. Assessment of coronary stenosis by myocardial perfusion imaging during pharmacologic coronary vasodilatation. VII. Validation of coronary flow reserve as a single integrated functional measure of stenosis severity reflecting all its geometric dimensions. *J Am Coll Cardiol* 1986;7:103-13.
15. White CW, Wright CB, Doty DB, Hiratza LF, Eastham CL, Harrison DG, et al. Does visual interpretation of the coronary arteriogram predict physiologic importance of a coronary stenosis? *N Engl J Med* 1984;310:819-24.
16. Bartunek J, Wijns W, Heyndrickx GR, de Bruyne B. Effects of dobutamine on coronary stenosis physiology and morphology. Comparison with intracoronary adenosine. *Circulation* 1999;100:243-49.
17. Serruys PW, Di Mario C, Meneveau N, de Jaegere P, Strikwerda S, de Feyter PM, et al. Intracoronary pressure and flow velocity with sensor-tipped guidewires: a new methodologic approach for assessment of coronary hemodynamics before and after coronary interventions. *Am J Cardiol* 1993;71:41D-53D.
18. Serruys PW, Murphy ES, Pijls NHJ. Application of coronary flow measurements to decision making in angioplasty. En: Serruys PW, Foley DP, de Feyter PJ, editors. *Quantitative coronary angiography in clinical practice*. Dordrecht: Kluwer Academic Publishers, 1994; p. 181-230.
19. Kern MJ. Coronary physiology revisited. Practical insights from the cardiac catheterization laboratory. *Circulation* 2000;101: 1344-51.
20. L'Abatte A, Sambucetti G, Haunsø S, Schneider-Eicke. Methods for evaluating coronary microvasculature in humans. *Eur Heart J* 1999;20:1300-13.
21. Baumgart D, Haude M, Görge G, Liu F, Ge J, Brobe-Eggebrecht C, et al. Augmented alpha-adrenergic constriction of atherosclerotic human coronary arteries. *Circulation* 1999;99:2090-97.

22. Marzilli M, Sambuceti G, Fedele S, L'Abbate A. Coronary microcirculatory vasoconstriction during ischemia in patients with unstable angina. *J Am Coll Cardiol* 2000;35:327-34.
23. Eeckhout E, Kern MJ. The coronary non-reflow phenomenon: a review of mechanisms and therapies. *Eur Heart J* 2001;22:729-39.
24. Meuwissen M, Chamuleau SAJ, Siebes M, Schotborgh CE, Koch KT, de Winter RJ, et al. Role of variability in microvascular resistance on fractional flow reserve and coronary blood flow velocity reserve in intermediate coronary lesions. *Circulation* 2001;103:184-7.
25. Deussen A, Ohanyan V, Jannasch A, Yin L, Chilian W. Mechanisms of metabolic coronary flow regulation. *J Mol Cell Cardiol.* 2012;52: 794–801.
26. Mosher P, Ross Jr J, Mcfate PA, Shaw RF. Control of coronary blood flow by an autoregulatory mechanism. *Circ Res.* 1964;14:250–9.
27. Di Mario C, Krams R, Gil R, Serruys PW. Slope of the instantaneous hyperemic diastolic coronary flow velocity-pressure relation. A new index for assessment of the physiological significance of coronary stenosis in humans. *Circulation.* 1994;90:1215–24.
28. Baumgart D, Haude M, Liu F, Ge J, Goerge G, Erbel R. Current concepts of coronary flow reserve for clinical decision making during cardiac catheterization. *Am Heart J.* 1998;136:136–49.
29. Gould KL, Kirkeeide RL, Buchi M. Coronary flow reserve as a physiologic measure of stenosis severity. *J Am Coll Cardiol.* 1990;15:459–74.
30. Chareonthaitawee P, Kaufmann PA, Rimoldi O, Camici PG. Heterogeneity of resting and hyperemic myocardial blood flow in healthy humans. *Cardiovasc Res.* 2001;50:151–61.
31. McGinn AL, White CW, Wilson RF. Interstudy variability of coronary flow reserve: influence of heart rate, arterial pressure, and ventricular preload. *Circulation.* 1990;81:1319–30.
32. Hoffman JI. Problems of coronary flow reserve. *Ann Biomed Eng.* 2000;28:884–96.
33. Pijls NH, van Son JA, Kirkeeide RL, De Bruyne B, Gould KL. Experimental basis of determining maximum coronary, myocardial, and collateral blood flow by pressure measurements for assessing functional stenosis severity before and after percutaneous transluminal coronary angioplasty. *Circulation.* 1993;87:1354–67.
34. Pijls NH, Van Gelder B, Van der Voort P, Peels K, Bracke FA, Bonnier HJ, el Gamal MI. Fractional flow reserve. A useful index to evaluate the influence of an epicardial coronary stenosis on myocardial blood flow. *Circulation.* 1995;92:3183–93.
35. de Bruyne B, Bartunek J, Sys SU, Pijls NH, Heyndrickx GR, Wijns W. Simultaneous coronary pressure and flow velocity measurements in humans. Feasibility, reproducibility, and hemodynamic dependence of coronary flow velocity reserve, hyperemic flow versus pressure slope index, and fractional flow reserve. *Circulation.* 1996;94:1842–9.

36. Pijls NH, De Bruyne B. Coronary pressure. 2nd ed. Dordrecht: Kluwer Academic Publisher; 2000.
37. Grattan MT, Hanley FL, Stevens MB, Hoffman JI. Transmural coronary flow reserve patterns in dogs. *Am J Physiol.* 1986;250:H276–83.
38. Spaan JA, Piek JJ, Hoffman JI, Siebes M. Physiological basis of clinically used coronary hemodynamic indices. *Circulation.* 2006;113:446–55.
39. Meuwissen M, Chamuleau SA, Siebes M, Schotborgh CE, Koch KT, de Winter RJ, Bax M, de Jong A, Spaan JA, Piek JJ. Role of variability in microvascular resistance on fractional flow reserve and coronary blood flow velocity reserve in intermediate coronary lesions. *Circulation.* 2001;103:184–7.
40. Johnson NP, Kirkeeide RL, Gould KL. Is discordance of coronary flow reserve and fractional flow reserve due to methodology or clinically relevant coronary pathophysiology? *J Am Coll Cardiol Img.* 2012;5:193–202.
41. Van de Hoef TP, Nolte F, Echavarría Pinto M, van Lavieren MA, Damman P, Chamuleau SAJ, Voskuil M, Verberne HJ, Henriques JPS, van Eck-Smit BLF, Koch KT, de Winter RJ, Spaan JAE, Siebes M, Tijssen JGP, Meuwissen M, Piek JJ. Impact of hyperaemic microvascular resistance on fractional flow reserve measurements in patients with stable coronary artery disease: insights from combined stenosis and microvascular resistance assessment. *Heart.* 2014;100:951–9.
42. Echavarría-Pinto M, van de Hoef TP, Serruys PW, Piek JJ, Escaned J. Facing the complexity of ischaemic heart disease with intracoronary pressure and flow measurements: beyond fractional flow reserve interrogation of the coronary circulation. *Curr Opin Cardiol.* 2014;29:564–70.
43. Echavarría-Pinto M, Escaned J, Macías E, Medina M, Gonzalo N, Petraco R, Sen S, Jimenez-Quevedo P, Hernandez R, Mila R, Ibanez B, Nunez-Gil IJ, Fernandez C, Alfonso F, Banuelos C, Garcia E, Davies J, Fernandez-Ortiz A, Macaya C. Disturbed coronary hemodynamics in vessels with intermediate stenoses evaluated with fractional flow reserve: a combined analysis of epicardial and microcirculatory involvement in ischemic heart disease. *Circulation.* 2013;128:2557–66.
44. van de Hoef TP, van Lavieren MA, Damman P, Delewi R, Piek MA, Chamuleau SA, Voskuil M, Henriques JP, Koch KT, de Winter RJ, Spaan JA, Siebes M, Tijssen JG, Meuwissen M, Piek JJ. Physiological basis and long-term clinical outcome of discordance between fractional flow reserve and coronary flow velocity reserve in coronary stenoses of intermediate severity. *Circ Cardiovasc Interv.* 2014;7:301–11.
45. van de Hoef TP, Bax M, Damman P, Delewi R, Hassell ME, Piek MA, Chamuleau SA, Voskuil M, van Eck-Smit BL, Verberne HJ, Henriques JP, Koch KT, de Winter RJ, Tijssen JG, Piek JJ, Meuwissen M. Impaired coronary autoregulation is associated with long-term fatal events in patients with stable coronary artery disease. *Circ Cardiovasc Interv.* 2013;6:329–35.
46. Gross GJ, Warltier DC. Coronary steal in four models of single or multiple vessel obstruction in dogs. *Am J Cardiol.* 1981;48:84–92.

47. Christou MA, Siontis GC, Katritsis DG, Ioannidis JP. Meta-analysis of and fractional flow reserve versus quantitative coronary angiography noninvasive imaging for evaluation of myocardial ischemia. *Am J Cardiol.* 2007;99:450–6.
48. De Bruyne B, Bartunek J, Sys SU, Heyndrickx GR. Relation between myocardial fractional flow reserve calculated from coronary pressure measurements and exercise-induced myocardial ischemia. *Circulation.* 1995;92:39–46.
49. Pijls NH, De Bruyne B, Peels K, Van Der Voort PH, Bonnier HJ, Bartunek J, Koolen JJ, Koolen JJ. Measurement of fractional flow reserve to assess the functional severity of coronary-artery stenoses. *N Engl J Med.* 1996;334:1703–8.
50. Pijls NH, van Schaardenburgh P, Manoharan G, Boersma E, Bech JW, van't Veer M, bar F, Hoorntje J, Koolen J, Wijns W, de Bruyne B. Percutaneous coronary intervention of functionally non significant stenosis: 5-year follow-up of the DEFER Study. *J Am Coll Cardiol.* 2007;49:2015–111.
51. Tonino PA, De Bruyne B, Pijls NH, Siebert U, Ikeno F, van't Veer M, Klauss V, Manoharan G, Engstrøm T, Oldroyd KG, Ver Lee PN, MacCarthy PA, Fearon WF, FAME Study Investigators. Fractional flow reserve versus angiography for guiding percutaneous coronary intervention. *N Engl J Med.* 2009;360:213–24.
52. De Bruyne B, Pijls NH, Kalesan B, Barbato E, Tonino PA, Piroth Z, Jagic N, Möbius-Winkler S, Rioufol G, Witt N, Kala P, MacCarthy P, Engström T, Oldroyd KG, Mavromatis K, Manoharan G, Verlee P, Frobert O, Curzen N, Johnson JB, Jüni P, Fearon WF, FAME 2 Trial Investigators. Fractional flow reserve-guided PCI versus medical therapy in stable coronary disease. *N Engl J Med.* 2012;367:991–1001.
53. Johnson NP, Tóth GG, Lai D, Zhu H, Açar G, Agostoni P, Appelman Y, Arslan F, Barbato E, Chen SL, Di Serafino L, Domínguez-Franco AJ, Dupouy P, Esen AM, Esen OB, Hamilos M, Iwasaki K, Jensen LO, Jiménez-Navarro MF, Katritsis DG, Kocaman SA, Koo BK, López-Palop R, Lorin JD, Miller LH, Muller O, Nam CW, Oud N, Puymirat E, Rieber J, Rioufol G, Rodés-Cabau J, Sedlis SP, Takeishi Y, Tonino PA, Van Belle E, Verna E, Werner GS, Fearon WF, Pijls NH, De Bruyne B, Gould KL. Prognostic value of fractional flow reserve: linking physiologic severity to clinical outcomes. *J Am Coll Cardiol.* 2014;64:1641–54.
54. Bech GJ, De Bruyne B, Pijls NH, de Muinck ED, Hoorntje JC, Escaned J, Stella PR, Boersma E, Bartunek J, Koolen JJ, Wijns W. Fractional flow reserve to determine the appropriateness of angioplasty in moderate coronary stenosis: a randomized trial. *Circulation.* 2001;103:2928–34.
55. McGeoch RJ, Oldroyd KG. Pharmacological options for inducing maximal hyperaemia during studies of coronary physiology. *Catheter Cardiovasc Interv* 2008; 71:198–204.
56. De Bruyne B, Pijls NH, Barbato E, et al. Intracoronary and intravenous adenosine 5'-triphosphate, adenosine, papaverine, and contrast medium to assess fractional flow reserve in humans. *Circulation* 2003; 107:1877–1883.

57. Jeremias A, Whitbourn RJ, Filardo SD, et al. Adequacy of intracoronary versus intravenous adenosine- induced maximal coronary hyperemia for fractional flow reserve measurements. *Am Heart J* 2000; 140:651–657.
58. De Luca G, Venegoni L, Iorio S, Giuliani L, Marino P. Effects of increasing doses of intracoronary adenosine on the assessment of fractional flow reserve. *JACC Cardiovasc Interv* 2011; 4:1079–1084.
59. Nair PK, Marroquin OC, Mulukutla SR, et al. Clinical utility of regadenoson for assessing fractional flow reserve. *JACC Cardiovasc Interv* 2011; 4:1085–1092.
60. Elgendy IY, Conti R, Bavry AA. Fractional flow reserve: an updated review. *Clin Cardiol* 2014; 37:371–380.
61. De Bruyne B, Pijls NH, Heyndrickx GR, Hodeige D, Kirkeeide R, Gould KL. Pressure-derived fractional flow reserve to assess serial epicardial stenoses: theoretical basis and animal validation. *Circulation* 2000; 101:1840–1847.
62. Neumann FJ, Sousa-Uva M, Ahlsson A, et al. 2018 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization. *Eur Heart J*. 2019;40 (2):87–165.
63. Neumann FJ, Sechtem U, Banning AP, et al. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes. *Eur Heart J*. 2020;41(3):407–477.
64. Lee JM, Hwang D, Choi KH, et al. Prognostic impact of residual anatomic disease burden after functionally complete revascularization. *Circ Cardiovasc Interv*. 2020.
65. Tonino PAL, de Bruyne B, Pijls NHJ, et al. Fractional flow reserve versus angiography for guiding percutaneous coronary intervention. *New Engl J Med*. 2009;360(3):213–224.
66. de Bruyne B, Fearon WF, Pijls NHJ, et al. Fractional flow reserve–guided PCI for stable coronary artery disease. *New Engl J Med*. 2014;371(13):1208–1217.
67. Xaplanteris P, Fournier S, Pijls NHJ, et al. Five-year outcomes with PCI guided by fractional flow reserve. *New Engl J Med*. 2018;379(3):250–2.
68. Okutucu S, Cilingiroglu M, Feldman MD. Physiologic assessment of coronary stenosis: current status and future directions. *Curr Cardiol Rep*. 2021;23(7):1–10.
69. Zimmermann FM, Ferrara A, Johnson NP, et al. Deferral vs. performance of percutaneous coronary intervention of function ally non-significant coronary stenosis: 15-year follow-up of the DEFER trial. *Eur Heart J*. 2015;36(45):3182–3188.
70. Lindstaedt M, Yazar A, Germing A, et al. Clinical outcome in patients with intermediate or equivocal left main coronary artery disease after deferral of surgical revascularization on the basis of fractional flow reserve measurements. *Am Heart J*. 2006;152 (1):156.e1–156.e9.
71. Hamilos M, Muller O, Cuisset T, et al. Long-term clinical out come after fractional flow reserve-guided treatment in patients with angiographically

- equivocal left main coronary artery stenosis. *Circulation*. 2009;120(15):1505–1512.
72. Smits PC, Abdel-Wahab M, Neumann FJ, et al. Fractional flow reserve–guided multivessel angioplasty in myocardial infarction. *New Engl J Med*. 2017;376(13):1234–1244.
73. 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 (14):1289–1367.
74. Ntalianis A, Sels JW, Davidavicius G, et al. Fractional flow reserve for the assessment of nonculprit coronary artery stenoses in patients with acute myocardial infarction. *JACC Cardiovasc Interv*. 2010;3(12):1274–1281.
75. Gershlick AH, Khan JN, Kelly DJ, et al. Randomized trial of complete versus lesion-only revascularization in patients undergoing primary percutaneous coronary intervention for STEMI and multivessel disease: the CvLPRIT trial. *J Am Coll Cardiol*. 2015;65(10):963–972.
76. Wald DS, Morris JK, Wald NJ, et al. Randomized trial of preventive angioplasty in myocardial infarction. *New Engl J Med*. 2013;369(12):1115–1123.
77. Mehta SR, Wood DA, Storey RF, et al. Complete revascularization with multivessel PCI for myocardial infarction. *New Engl J Med*. 2019;381(15):1411–1421.
78. Engstrøm T, Kelbæk H, Helqvist S, et al. Complete revascularisation versus treatment of the culprit lesion only in patients with ST-segment elevation myocardial infarction and multivessel disease (DANAMI-3 - PRIMULTI): an open-label, randomised controlled trial. *Lancet*. 2015;386(9994):665–671.
79. Kobayashi Y, Nam CW, Tonino PAL, et al. The prognostic value of residual coronary stenoses after functionally complete revascularization. *J Am Coll Cardiol*. 2016;67(14):1701–1711.
80. Agarwal SK, Kasula S, Hacioglu Y, Ahmed Z, Uretsky BF, Hakeem A. Utilizing post-intervention fractional flow reserve to optimize acute results and the relationship to long-term outcomes. *JACC Cardiovasc Interv*. 2016;9(10):1022–1031.
81. Ding D, Huang J, Westra J, et al. Immediate post-procedural functional assessment of percutaneous coronary intervention: current evidence and future directions. *Eur Heart J*. 2021;42 (27):2695–2707.
82. Azzalini L, Poletti E, Demir OM, et al. Impact of post-percutaneous coronary intervention fractional flow reserve measurement on procedural management and clinical outcomes: the REPEAT-FFR study. *J Interv Cardiol*. 2019;31(8):229–234.
83. Collison D, Didagelos M, Aetesam-ur-Rahman M, et al. Post-stenting fractional flow reserve vs coronary angiography for optimization of percutaneous coronary intervention (TARGET-FFR). *Eur Heart J*. 2021:1–13.

84. Fournier S, Collet C, Xaplanteris P, et al. Global fractional flow reserve value predicts 5-year outcomes in patients with coronary atherosclerosis but without ischemia. *J Am Heart Assoc.* 2020;9 (24).
85. Pargaonkar VS, Kimura T, Kameda R, et al. Invasive assessment of myocardial bridging in patients with angina and no obstructive coronary artery disease. *EuroIntervention.* 2021;16 (13):1070–1078.
86. Hakeem A, Cilingeroglu M, Leeser MA. Hemodynamic and intravascular ultrasound assessment of myocardial bridging: fractional flow reserve paradox with dobutamine versus adenosine. *Catheter Cardiovasc Interv.* 2010;75(2):229–236.
87. Tsujita K, Maehara A, Mintz GS, et al. Comparison of angiographic and intravascular ultrasonic detection of myocardial bridging of the left anterior descending coronary artery. *Am J Cardiol.* 2008;102(12):1608–1613.
88. Escaned J, Cortés J, Flores A, et al. Importance of diastolic fractional flow reserve and dobutamine challenge in physiologic assessment of myocardial bridging. *J Am Coll Cardiol.* 2003;42 (2):226–233.
89. Jin X, Lim HS, Tahk SJ, et al. Impact of age on the functional significance of intermediate Epicardial artery disease. *Circ J.* 2016;80(7):1583–1589.
90. Lim HS, Tonino PAL, de Bruyne B, et al. The impact of age on fractional flow reserve-guided percutaneous coronary intervention: a FAME (Fractional flow reserve versus angiography for multivessel evaluation) trial substudy. *Int J Cardiol.* 2014;177 (1):66–70.
91. Verdoia M, Gioscia R, Nardin M, et al. Impact of age on the functional evaluation of intermediate coronary stenoses with instantaneous wave-free ratio and fractional flow reserve. *Angiology.* 2021;72(1):62–69.
92. McClish JC, Ragosta M, Powers ER, et al. Effect of acute myocardial infarction on the utility of fractional flow reserve for the physiologic assessment of the severity of coronary artery narrowing. *Am J Cardiol.* 2004;93(9):1102–1106.
93. Sahinarslan A, Kocaman SA, Olgun H, et al. The reliability of fractional flow reserve measurement in patients with diabetes mellitus. *Coron Artery Dis.* 2009;20(5):317–321.
94. Di Gioia G, Flores NS, Franco D, et al. Coronary artery bypass grafting or fractional flow reserve-guided percutaneous coronary intervention in diabetic patients with multivessel disease. *Circ Cardiovasc Interv.* 2020;153–171.
95. Yanagisawa H, Chikamori T, Tanaka N, Usui Y, Takazawa K, Yamashina A. Application of pressure-derived myocardial fractional flow reserve in assessing the functional severity of coronary artery stenosis in patients with diabetes mellitus. *Circ J.* 2004;68:11.
96. Domínguez-Franco AJ, Jiménez-Navarro MF, Muñoz-García AJ, Alonso-Briales JH, Hernández-García JM, Galván EDT. Long-term prognosis in diabetic patients in whom revascularization is deferred following fractional flow reserve assessment. *Revista Española de Cardiología.* 2008;61(4):352–359.
97. Lee JM, Choi KH, Koo BK, et al. Comparison of major adverse cardiac events between instantaneous wave-free ratio and fractional flow reserve-

- guided strategy in patients with or without type 2 diabetes: a secondary analysis of a randomized clinical trial. *JAMA Cardiol.* 2019;4(9):857–864.
98. Leone AM, de Caterina AR, Basile E, et al. Influence of the amount of myocardium subtended by a stenosis on fractional flow reserve. *Circ Cardiovasc Interv.* 2013;6(1):29–36.
99. Sabbah M, Nepper-Christensen L, Lønborg J, et al. Fractional flow reserve-guided PCI in patients with and without left ventricular hypertrophy: a DANAMI-3-PRIMULTI substudy. *EuroIntervention.* 2021;16(7):584–590.
100. Chhatrwalla AK, Ragosta M, Powers ER, et al. High left ventricular mass index does not limit the utility of fractional flow reserve for the physiologic assessment of lesion severity. *J Invasive Cardiol.* 2006;18(11):544–549.
101. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, et al. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur J Heart Fail.* 2016;18(8).
102. Kobayashi Y, Tonino PAL, de Bruyne B, et al. The impact of left ventricular ejection fraction on fractional flow reserve: insights from the FAME (Fractional flow reserve versus angiography for multivessel evaluation) trial. *Int J Cardiol.* 2016;204 (2016):206–210.
103. Di Gioia G, de Bruyne B, Pellicano M, et al. Fractional flow reserve in patients with reduced ejection fraction. *Eur Heart J.* 2020;41(17):1665–1672.
104. Toth GG, de Bruyne B, Rusinaru D, et al. Impact of right atrial pressure on fractional flow reserve measurements comparison of fractional flow reserve and myocardial fractional flow reserve in 1600 coronary stenoses. *JACC Cardiovasc Interv.* 2016;9 (5):453–459.
105. Mejia-Renteria H, Nombela-Franco L, Paradis JM, et al. Angiography-based quantitative flow ratio versus fractional flow reserve in patients with coronary artery disease and severe aortic stenosis. *EuroIntervention.* 2021;16(4):E285–E292.
106. Di Gioia G, Pellicano M, Toth GG, et al. Fractional flow reserve-guided revascularization in patients with aortic stenosis. *Am J Cardiol.* 2016;117(9):1511–1515.
107. Pesarini G, Scarsini R, Zivelonghi C, et al. Functional assessment of coronary artery disease in patients undergoing transcatheter aortic valve implantation: influence of pressure overload on the evaluation of lesions severity. *Circ Cardiovasc Interv.* 2016;9 (11):1–10.
108. Changal K, Patel M, Salman FNU, Nazir S, Gupta R. Meta-analysis comparing angiography-guided versus ffr-guided coronary artery bypass grafting. *Am J Cardiol.* 2020;135:184–185.
109. Timbadia D, Ler A, Sazzad F, Alexiou C, Kofidis T. FFR-guided versus coronary angiogram-guided CABG: a review and meta-analysis of prospective randomized controlled trials. *J Card Surg.* 2020;35(10):2785–2793.
110. Bruno F, D’Ascenzo F, Marengo G, et al. Fractional flow reserve guided versus angiographic guided surgical revascularization: a meta-analysis. *Catheter Cardiovasc Interv.* 2020.

111. Fournier S, Toth GG, de Bruyne B, et al. Six-year follow-up of fractional flow reserve-guided versus angiography-guided coronary artery bypass graft surgery. *Circ Cardiovasc Interv.* 2018;11 (6):1–7.
112. Koo BK, Park KW, Kang HJ, et al. Physiological evaluation of the provisional side-branch intervention strategy for bifurcation lesions using fractional flow reserve. *Eur Heart J.* 2008;29 (6):726–732.
113. Koo BK, Waseda K, Kang HJ, et al. Anatomic and functional evaluation of bifurcation lesions undergoing percutaneous coronary intervention. *Circ Cardiovasc Interv.* 2010;3(2):113–119.
114. Ahn JM, Lee JY, Kang SJ, et al. Functional assessment of jailed side branches in coronary bifurcation lesions using fractional flow reserve. *JACC Cardiovasc Interv.* 2012;5(2):155–161.
115. Koo BK, Kang HJ, Youn TJ, et al. Physiologic assessment of jailed side branch lesions using fractional flow reserve. *J Am Coll Cardiol.* 2005;46(4):633–637.
116. Koo BK. Physiologic evaluation of bifurcation lesions using fractional flow reserve. *J Interv Cardiol.* 2009;22(2):110–113.
117. Kang SJ, Ahn JM, Kim WJ, et al. Functional and morphological assessment of side branch after left main coronary artery bifurcation stenting with cross-over technique. *Catheter Cardiovasc Interv.* 2014;83(4):545–552.
118. Pijls NH, Kern MJ, Yock PG, et al. Practice and potential pitfalls of coronary pressure measurement. *Catheter Cardiovasc Interv.* 2000;49:1–16.

CAPÍTULO 19

MECANISMOS FISIOPATOLÓGICOS, AVALIAÇÃO CLÍNICA E ESTRATÉGIAS DE MANEJO DA REGURGITAÇÃO TRICÚSPIDE

Anderson Augusto Mesquita de Oliveira;
Flaviana Esther Coimbra Silva;
Gleydyson Wesley Freire Lima;
José Mário Gomes Furtado;
José Rogerio Santos Rodrigues;
Maria Clarice Akil Gonçalves;
Monaline de Lima Medeiros;
Valléria Pires Soares Felga;
Volney Ribeiro dos Santos.

RESUMO

A regurgitação tricúspide é uma condição em que ocorre um refluxo anormal do sangue do ventrículo direito para o átrio direito durante a sístole ventricular. Embora frequentemente subestimada em comparação com a regurgitação mitral, a regurgitação tricúspide tem ganhado interesse devido ao reconhecimento de sua importância clínica. Suas causas variam desde doenças primárias da válvula tricúspide até doenças que afetam o ventrículo direito ou a pressão arterial pulmonar, resultando em dilatação ou disfunção ventricular. Sua avaliação envolve uma combinação de história clínica, exame físico e exames complementares. Os sintomas podem ser inespecíficos, incluindo fadiga, dispneia, edema periférico e, em casos graves, insuficiência cardíaca direita. O exame físico pode revelar sinais de aumento da pressão venosa jugular, hepatomegalia, ascite e eventualmente edema periférico. A ausculta cardíaca pode revelar um sopro holossistólico audível melhor na borda esternal esquerda inferior durante a expiração. A ecocardiografia é o principal método diagnóstico para avaliar a regurgitação tricúspide. Permite a visualização direta da anatomia valvar, a quantificação do refluxo e a avaliação de qualquer doença subjacente que possa contribuir para a regurgitação. Além disso, a ressonância magnética cardíaca e a tomografia computadorizada são úteis para avaliar a morfologia e a função do ventrículo direito, especialmente em casos complexos. O tratamento depende da gravidade dos sintomas e da etiologia subjacente. Em casos leves a moderados, o manejo é geralmente conservador, com foco no tratamento da causa subjacente e no controle dos sintomas. Nos casos graves, com sintomas refratários ou evidência de disfunção ventricular direita significativa,

a intervenção cirúrgica ou percutânea pode ser considerada. Isso pode envolver reparo ou substituição da válvula tricúspide, muitas vezes realizado concomitantemente com outras cirurgias cardíacas.

Palavras-chave: Regurgitação tricúspide. Insuficiência da válvula tricúspide. Doenças da válvula tricúspide. Ecocardiografia. Testes de função ventricular direita

1. ANATOMIA

A compreensão da relação anatômica entre o aparelho da válvula tricúspide e o átrio direito, o ventrículo direito e a vasculatura pulmonar fornece a base para a compreensão da fisiopatologia da regurgitação tricúspide. A válvula tricúspide é a maior válvula do coração e normalmente possui 3 folhetos de tamanhos desiguais. Porém, o número de folhetos pode variar em pessoas saudáveis, com a variante mais comum consistindo em dois folhetos posteriores^{1,2}. Mais finos do que os folhetos da válvula mitral, os folhetos da válvula tricúspide são sustentados por cordas ligadas a um grande músculo papilar anterior ao longo a parede lateral do ventrículo médio direito, além de um ou mais músculos papilares posteriores menores³.

O músculo papilar anterior fornece cordas aos folhetos anterior e posterior ao longo de sua linha de coaptação, enquanto os músculos papilares posteriores fornecem cordas ao folheto (ou folhetos) posterior e o segmento posterior do folheto septal. As inserções cordais que surgem dos pequenos músculos papilares septais ou diretamente do septo são exclusivas da valva tricúspide e sustentam o segmento anterior do folheto septal e os segmentos adjacentes do folheto anterior ou posterior. Devido às complexas arcadas cordais e seus locais de inserção, a valva tricúspide é sensível a alterações na posição e função da parede livre do ventrículo direito, assim como do septo interventricular. O anel tricúspide possui pouco tecido fibroso ou colágeno. O tecido adiposo preenche o espaço interventricular entre o átrio direito e o ventrículo nos lados ântero-superior e inferior, mas não no lado septal⁴.

Existem diferenças relacionadas ao sexo nas características histológicas do anel. Os homens têm mais células miocárdicas e fibras elásticas do que as mulheres, enquanto as mulheres têm um anel maior, mesmo após correção para o coração ou peso corporal^{5,6}. O anel normal é em forma de sela e dinâmico, maior no início da diástole e durante a sístole atrial, o que permite grandes volumes de fluxo sob baixa pressão. Considerando o tamanho da válvula tricúspide, o modelo de bancada sugere que apenas 40% de dilatação anular pode resultar em regurgitação tricúspide clinicamente significativa, observado em 75% de dilatação anular em estudos da válvula mitral⁷.

A artéria coronária direita e o nó atrioventricular são adjacentes ao anel e considerações anatômicas importantes para intervenções cirúrgicas ou transcater. A artéria coronária direita se localiza dentro do sulco

atrioventricular ao longo de quase todo o anel anterior e posterior, com a separação se estreitando para menos de 3 mm inferiormente, colocando o vaso em risco de lesão com dispositivos que se ancoram no anel. O nó atrioventricular e o feixe de His cruza a inserção do folheto septal a 3 a 5 mm da comissura ântero-septal, e a lesão do nódulo pode resultar em bloqueio cardíaco⁸.

2. APRESENTAÇÃO CLÍNICA

Pacientes com regurgitação tricúspide grave apresentam sinais e sintomas de insuficiência cardíaca (IC) direita crônica, incluindo retenção sistêmica de líquidos, levando a pressão venosa jugular elevada, edema periférico e ascite; absorção intestinal reduzida e anasarca; diminuição da reserva cardíaca, resultando em intolerância ao exercício, dispneia e baixa capacidade funcional; e diminuição do débito cardíaco, com dano progressivo aos órgãos-alvo causado por uma combinação de congestão venosa dos órgãos-alvo e subperfusão⁹.

A doença em estágio terminal está associada à caquexia resultante da má absorção de nutrientes, além de um estado pró-inflamatório sistêmico. Os sinais e sintomas de débito cardíaco reduzido também podem ser confundidos com IC esquerda, atrasando ainda mais o diagnóstico de regurgitação tricúspide. Embora muitos sinais e sintomas de regurgitação tricúspide grave possam inicialmente responder aos diuréticos, o débito cardíaco reduzido, assim como outras alterações neuro-hormonais, pode resultar em doença hepática (síndrome cardio-hepática) e doença renal (síndrome cardiorenal)^{9,10}.

A síndrome cardio-hepática não apenas aumenta o risco de sangramento em pacientes com regurgitação tricúspide, mas também é um forte preditor independente de morte ou hospitalização por IC dentro de 1 ano após terapia com válvula tricúspide transcaterter¹¹. Arritmias atriais – principalmente, fibrilação atrial (FA) – são comuns em pacientes com regurgitação tricúspide e ocorre tanto na doença valvar incidente quanto na progressiva¹². A FA tem sido associada à dilatação atrial esquerda e direita, dilatação anular e regurgitação valvar atrioventricular, e o controle do ritmo está relacionado à redução da regurgitação tricúspide¹³⁻¹⁵.

Em pacientes com função ventricular esquerda normal, a FA pode resultar em maior dilatação do anel tricúspide do que a dilatação do anel mitral¹⁶. Pacientes com insuficiência cardíaca e fração de ejeção preservada, com ou sem fibrilação atrial, também apresentam alta prevalência de regurgitação tricúspide de importância prognóstica, resultante da dilatação do anel e do átrio direito^{17,18}.

3. EPIDEMIOLOGIA

Assim como ocorre com outras valvulopatias, a prevalência da regurgitação tricúspide aumenta com a idade¹⁹⁻²³. Embora a doença valvar clinicamente significativa seja diagnosticada com mais frequência em homens

do que em mulheres, a prevalência global de regurgitação tricúspide significativa pode ser até 4 vezes maior entre as mulheres^{19,21}. O sexo feminino é um preditor independente da gravidade e progressão da regurgitação tricúspide^{12,24}. Embora a base para essas diferenças seja desconhecida, a maior prevalência feminina de IC com fração de ejeção preservada e a fibrilação atrial pode desempenhar um papel²⁵⁻²⁷.

Além da idade avançada, do sexo feminino e da FA, outros preditores clínicos de regurgitação tricúspide grave e progressiva incluem pressão sistólica da artéria pulmonar elevada e aumento do tamanho do átrio esquerdo, indicando que tanto a hipertensão pulmonar pré quanto pós-capilar contribuem para esse processo¹². Em dois estudos dos pacientes com regurgitação tricúspide, o tratamento médico da doença grave foi associado a taxas de mortalidade em 1 ano de 42% e 36%, respectivamente^{28,29}. Em comparação com indivíduos que tiveram regurgitação tricúspide leve ou nenhuma, aqueles com regurgitação moderada ou grave apresentaram um risco de morte a longo prazo por qualquer causa, aumentado por um fator de 2,0 a 3,2 após ajuste para idade e sexo. Mesmo a regurgitação tricúspide ligeira foi associada a um aumento de quase 30% na mortalidade a longo prazo por todas as causas²⁸.

Um estudo sobre desfechos para doença das valvas aórtica, mitral e tricúspide mostrou que a mortalidade por todas as causas foi maior para regurgitação tricúspide do que para regurgitação aórtica ou doença valvar mitral²². Os preditores morfológicos de regurgitação tricúspide progressiva dependem da doença cardiovascular primária. Para pacientes com hipertensão arterial pulmonar, os preditores incluem aumento do ventrículo direito e da esfericidade do ventrículo direito, dilatação do anel tricúspide e aumento da área de tenda do folheto tricúspide³⁰. Para pacientes com FA, a presença de amarração da válvula tricúspide, aumento do volume atrial esquerdo, aumento do diâmetro do anel tricúspide e o remodelamento do ventrículo direito predizem regurgitação tricúspide grave³¹.

A progressão rápida para regurgitação tricúspide grave tem sido associada à mortalidade por todas as causas, e os preditores de progressão rápida incluem a presença de eletrodos de marcapasso ou desfibrilador, regurgitação tricúspide leve, dilatação do anel tricúspide e qualquer cirurgia cardíaca valvar sem cirurgia concomitante da valva tricúspide²⁴. Em pacientes submetidos à cirurgia da valva mitral, a progressão da regurgitação tricúspide está relacionada a eventos clínicos adversos³².

4. CAUSAS E CLASSIFICAÇÃO

As válvulas atrioventriculares promovem o trânsito de sangue para os ventrículos durante a diástole e evitam a regurgitação durante a sístole. Funcionando sob pressões mais baixas, o coração direito ejeta o mesmo volume sistólico que o coração esquerdo de alta pressão, mas na presença de uma válvula mitral fechada, contando assim com a complacência da vasculatura pulmonar e do átrio esquerdo. O aparelho da válvula tricúspide é

adequado para otimizar o enchimento diastólico do ventrículo direito, com o movimento dinâmico do anel lateral durante o relaxamento ventricular – do ápice em direção à base –, permitindo a transferência passiva do volume sanguíneo do átrio direito para o ventrículo direito³³.

Alterações na estrutura do folheto e no tamanho e dinâmica do anel, assim como alterações nas estruturas ou função de suporte do ventrículo direito, podem comprometer a função da válvula tricúspide. A subdivisão tradicional da regurgitação tricúspide em distúrbios primários do folheto e distúrbios secundários (não folhetos) foi refinada com o esquema de classificação atual, refletindo uma compreensão mais abrangente dos diferentes mecanismos da regurgitação tricúspide e seus resultados. A regurgitação tricúspide secundária foi subdividida em regurgitação tricúspide secundária atrial e regurgitação tricúspide ventricular secundária, e a regurgitação tricúspide associada a um eletrodo de um dispositivo cardíaco eletrônico implantável é agora uma categoria distinta, separada das causas primárias³³⁻³⁶.

5. FENÓTIPOS, ESTÁGIOS DA DOENÇA E VARIANTES ANATÔMICAS

Conforme mencionado, a regurgitação tricúspide é definida como a incapacidade dos folhetos valvares de se coaptarem adequadamente durante a sístole ventricular, reduzindo o volume sistólico anterior, apesar do aumento do volume sistólico total do ventrículo direito (VD). No contexto de volumes aumentados do VD, a fração de ejeção (FE) pode parecer normal ou elevada. Embora a regurgitação tricúspide mínima ou trivial possa ser considerada uma variante normal em válvulas estruturalmente normais sem impacto clínico, estudos indicam que mesmo a regurgitação tricúspide leve ou moderada está associada a um aumento de 29% na mortalidade em comparação com nenhuma regurgitação tricúspide³⁷.

A válvula tricúspide é normalmente formada por três folhetos de tamanhos desiguais, denominados folhetos anterior, posterior e septal. Estudos demonstraram que há um número variável de folhetos. Por isso, uma nova nomenclatura foi proposta para permitir uma comunicação melhor e mais clara durante o tratamento de doença na válvula tricúspide. Foram identificadas 4 classes principais de morfologias de folhetos³⁸:

- **Tipo I** – corresponde à morfologia clássica de 3 folhetos;
- **Tipo II** – corresponde à morfologia de 2 folhetos devido à fusão dos folhetos anterior e posterior;
- **Tipo III** – conta com 4 folhetos com subcategorias baseadas na localização do recuo/folheto extra; e
- **Tipo IV** – tem mais de 4 folhetos.

Estudos sugeriram que a complexidade morfológica pode afetar os resultados do procedimento para o dispositivo de reparo transcater de borda a borda (TEER)^{39,40}.

Os esquemas atuais de classificação para a etiologia da regurgitação tricúspide separaram a regurgitação tricúspide relacionada ao dispositivo

eletrônico cardiovascular implantável (CIED) das causas primárias que afetam os folhetos da válvula tricúspide^{41,42}. As etiologias secundárias da regurgitação tricúspide agora também são separadas em regurgitação tricúspide secundária auricular –com fibrilação auricular crônica e sem doença cardíaca esquerda sistólica concomitante e/ou doença vascular pulmonar – e regurgitação tricúspide secundária ventricular – associada à doença cardíaca esquerda concomitante e/ou doença vascular pulmonar⁴³.

Além das diferenças nas características clínicas, os pacientes com regurgitação tricúspide secundária atrial e ventricular apresentam diversas diferenças morfológicas. A regurgitação tricúspide secundária ventricular está associada à dilatação do VD, principalmente no médio ventrículo, resultando na amarração dos folhetos e, portanto, na má coaptação com a regurgitação tricúspide. A regurgitação tricúspide secundária atrial, por sua vez, está associada à dilatação mais acentuada do átrio direito e do anel tricúspide, e, somente no final do processo da doença, a dilatação do VD e a amarração dos folhetos podem ser observadas⁴³.

5.1 REGURGIÇÃO TRICÚSPIDE PRIMÁRIA

A regurgitação tricúspide primária resulta de anomalias anatômicas que afetam intrinsecamente a válvula tricúspide ou o aparelho subvalvar, sendo responsável por uma minoria de casos de regurgitação tricúspide significativa, relatada entre 5% e 10% dos pacientes^{44,45}. As etiologias incluem anomalias congênitas, incluindo anomalia de Ebstein ou válvula fissura associada a defeito do canal atrioventricular. As doenças adquiridas da válvula tricúspide incluem doenças degenerativas (prolapso), doenças reumáticas, endocardite infecciosa, doença cardíaca carcinóide, tumores, trauma e causas iatrogênicas (biópsia). Um estudo observou que as principais etiologias primárias são endocardite, doença degenerativa ou prolapso e falência de prótese valvar, com a endocardite associada a piores resultados em comparação à doença degenerativa⁴⁴.

5.1 REGURGIÇÃO TRICÚSPIDE SECUNDÁRIA

A regurgitação tricúspide secundária é mais comum do que a primária, observada em mais de 90% dos casos^{44,45}. Devido à interdependência do ventrículo esquerdo (VE) e do VD e à remodelação do VD, que ocorre em resposta a alterações nas pressões arteriais e/ou venosas pulmonares (ou complacência), a regurgitação tricúspide ventricular secundária é mais frequentemente observada no contexto de doença cardíaca esquerda (miocárdica ou valvular) e hipertensão pulmonar (pré-capilar e pós-capilar)⁴⁵. Estudos sugerem as principais etiologias secundárias, incluindo doença cardíaca esquerda, função atrial e doença pulmonar⁴⁴.

A regurgitação tricúspide grave é observada entre 23 a 37% dos pacientes após a troca valvar mitral, sendo na maioria dos casos diagnosticada até 10 anos após o procedimento^{46,47}. Os resultados com cada

uma dessas etiologias variam, sendo que a RT no contexto da hipertensão arterial pulmonar apresenta os piores resultados^{44,48,49}. A regurgitação tricúspide secundária atrial é mais comum em mulheres e pode estar associada a fibrilação atrial e insuficiência cardíaca com FE preservada^{50,51}.

Vários estudos sugeriram que pacientes com regurgitação tricúspide secundária ventricular apresentam piores resultados que a regurgitação tricúspide secundária atrial^{52,53}. Porém, outros consideram que não há diferença estatisticamente significativa nos resultados para regurgitação tricúspide secundária atrial versus ventricular na análise multivariada⁴⁴. As pontuações de risco foram desenvolvidas para avaliar os resultados da história natural e mortalidade operatória^{44,54-56}. Porém, todos os escores de risco têm limitações e devem ser integrados a outros fatores clínicos no manejo de pacientes individuais⁴².

6. MORTALIDADE

A taxa de mortalidade em 5 anos em indivíduos com regurgitação tricúspide primária isolada pode ser superior a 48%^{57,58}. Em pacientes com regurgitação tricúspide funcional por IC com fração de ejeção reduzida, regurgitação valvar mitral, pressão arterial pulmonar sistólica elevada, FA, idade avançada ou sexo feminino, a taxa de sobrevivência em 5 anos com tratamento médico é de 68% para pacientes com regurgitação tricúspide trivial, de 58% para pacientes com regurgitação tricúspide leve, de 45% para regurgitação tricúspide moderada e de 34% para pacientes com regurgitação tricúspide grave^{59,60}.

Escores de risco clínico estão disponíveis para prever a morbidade e mortalidade em pacientes submetidos a intervenções de válvula tricúspide. O LaPar Risk Score inclui idade do paciente, sexo, classe funcional, função do VE, presença de acidente vascular cerebral, hemodiálise, doença pulmonar crônica, reoperação ou cirurgia valvar eletiva ou emergente, sendo uma pontuação de 0 a 10+ associada a um risco de morbidade maior, previsto de 13 a 71%, e um risco de mortalidade de 2 a 34%⁶¹. Além disso, o TRuE Risk Score, que se baseia nas comorbidades dos pacientes e nas medições da função do VD, é um escore prognóstico útil para estratificar a morbidade e mortalidade dos pacientes para intervenções de válvula tricúspide⁶².

7. SINTOMAS E SINAIS DE REGURGIÇÃO TRICÚSPIDE

Os sintomas associados à inflamação avançada de regurgitação tricúspide incluem^{63,64}:

- Fraqueza generalizada e fadiga devido à diminuição do débito cardíaco;
- Desconforto no quadrante superior direito devido à congestão hepática;
- Dispepsia e indigestão com congestão gastrointestinal; e
- Edema nas pernas devido à retenção de líquidos.

A regurgitação tricúspide resulta em uma onda sistólica C-V proeminente no pulso venoso jugular, devido ao fluxo sanguíneo sistólico retrógrado pela válvula tricúspide incompetente para as veias jugulares internas. Muitas vezes há uma elevação paraesternal esquerda palpável decorrente do aumento do VD. Na ausculta cardíaca, um sopro suave, precoce ou holossistólico pode estar presente na borda esternal esquerda inferior, que aumenta com a inspiração profunda^{63,64}.

No prolapso da válvula tricúspide, um som sistólico pode estar presente. Porém, pode existir regurgitação tricúspide substancial sem que esses achados auscultatórios cardíacos estejam presentes. O fígado geralmente está aumentado, sensível à palpação e apresenta pulsações sistólicas palpáveis. Além disso, pode haver distensão abdominal com ascite e edema nas pernas, tornozelos e pés^{63,64}.

8. TÉCNICAS DIAGNÓSTICAS

8.1 ELETROCARDIOGRAMA

No eletrocardiograma (ECG), hipertrofia e tensão do VD, aumento do átrio direito e desvio do eixo direito podem ser indícios de doença na válvula tricúspide. Porém, não existem marcadores específicos de valvopatia tricúspide no ECG. Nesse caso, o teste de esforço é útil para avaliar a capacidade de exercício em pacientes com regurgitação tricúspide grave, mas sem sintomas ou com sintomas mínimos. Os sinais de regurgitação tricúspide na radiografia de tórax costumam ser sutis, mas podem incluir aumento do átrio direito, aumento do VD, diminuição da proeminência da vasculatura pulmonar, aumento da veia cava superior e inferior e distensão da veia ázigos^{65,66}.

8.2 ECOGRAFIA TRANSTORÁCICA BI E TRIDIMENSIONAL

A ecocardiografia (ETT) é útil para diferenciar a regurgitação tricúspide primária da funcional. Além disso, é útil na avaliação da gravidade da regurgitação tricúspide, na medição do tamanho do átrio direito, do anel tricúspide, do VD e da veia cava inferior (VCI), na avaliação da contratilidade sistólica do VD, na estimativa da pressão sistólica da artéria pulmonar e na caracterização da doença do VE. A regurgitação da valva tricúspide é detectada por meio de doppler colorido e pode ser semiquantificada com base na extensão da penetração do jato de regurgitação tricúspide no átrio direito e na veia cava inferior. As medições devem ser determinadas por um ecocardiograma transtorácico antes da intervenção da válvula tricúspide, pois a avaliação intraoperatória da ecocardiografia transesofágica (ETE) da regurgitação tricúspide pode ser afetada pelos efeitos vasodilatadores anestésicos nas resistências vasculares pulmonares e sistêmicas^{65,66}.

A medição da largura da veia contratual não é válida para múltiplos jatos regurgitação tricúspide no átrio direito. Além disso, pequenos erros na medição da vena contracta podem resultar em grandes erros na estimativa

da regurgitação tricúspide⁶⁶. A amarração dos folhetos pode ser quantificada em termos da distância de tenda, ou a distância ortogonal entre o plano do anel da válvula tricúspide e o ponto de coaptação do folheto, e pela área de tenda no final da sístole por ETE 2D e volume de tenda por ETT 3D. A regurgitação tricúspide funcional grave é acompanhada por uma distância de amarração de ≥ 10 mm, uma área de tenda $>1,6$ cm² e um volume de tenda $\geq 2,3$ mL⁶⁷.

Os fatores de risco estabelecidos para progressão da RT se não tratada incluem dilatação do anel tricúspide >40 mm de diâmetro ou 21 mm/m² na ETT medido no final da diástole, além de distância intercomissural >70 mm, disfunção ou remodelação do VD, altura de amarração do folheto ≥ 5 mm, hipertensão arterial pulmonar, FA e eletrodo intra-anular de marcapasso VD ou cardioversor-desfibrilador⁶⁹.

Em pacientes com imagens ETT 2D sem qualidade e situações em que a ecocardiografia 3D não está disponível, a ressonância magnética cardíaca (RMC) é útil para a análise morfológica e funcional da morfologia e função da válvula tricúspide e do VD⁷⁰⁻⁷². A quantificação da regurgitação tricúspide pela RMC é comumente realizada calculando o volume da regurgitação tricúspide como a diferença entre o volume sistólico do VD planimetrado e o volume do fluxo pulmonar direto. Medições diretas do volume da regurgitação tricúspide também estão disponíveis com técnicas de fluxo RMC 4D⁷³. A RMC pode medir e rastrear de forma confiável a remodelação, o índice de volume sistólico final e a fração de ejeção do VD, que são importantes na determinação do momento da cirurgia da válvula tricúspide ou na previsão da mortalidade cardíaca⁷².

O cateterismo cardíaco direito e esquerdo, por sua vez, deve ser realizado quando houver inconsistência entre os achados clínicos e os resultados de testes não invasivos para descartar etiologias pulmonares primárias ou VE como causa dos sintomas. Além disso, a angiografia coronária, ou angiografia coronariana por tomografia computadorizada, deve ser realizada para avaliação e tratamento de pacientes com regurgitação tricúspide com fatores de risco coronariano, suspeita ou doença arterial coronariana conhecida e/ou cardiomiopatia. Recomenda-se uma equipe cardíaca multidisciplinar que inclua um cirurgião cardiotorácico, um cardiologista intervencionista, um ecocardiografista, um anestesista e o médico primário do paciente para tratar adequadamente pacientes de alto risco, com regurgitação tricúspide grave⁷⁴.

9. MÉTODOS DE TRATAMENTO

Pacientes com regurgitação tricúspide e cardiomiopatia isquêmica ou não isquêmica são tratados de acordo com as diretrizes da American Heart Association/American College of Cardiology (AHA/ACC) e da European Society of Cardiology (ESC)^{69,74,75}. O manejo consiste em diuréticos e inibidores da enzima conversora de angiotensina (ECA) que podem melhorar a regurgitação tricúspide associada à IC congestiva crônica e sobrecarga de

fluidos. Se a função renal estiver preservada em pacientes com regurgitação tricúspide, a adição de um antagonista da aldosterona, como a espironolactona ou eplerenona, é uma opção de tratamento, principalmente para pacientes com congestão hepática e hiperaldosteronismo secundário^{69,74,75}.

Pacientes com hipertensão pulmonar primária podem se beneficiar do tratamento com antagonistas dos canais de cálcio, antagonistas dos receptores de endotelina, inibidores da fosfodiesterase tipo cinco e estimuladores da guanilato ciclase, e agonistas do receptor de prostaciclina⁷⁶. A anticoagulação com anticoagulante de ação direta ou com varfarina deve ser iniciada em pacientes com dilatação do coração direito, devido à embolia pulmonar. Em pacientes com FA, a anticoagulação e outras terapias farmacológicas ou cardioversão elétrica para controle do ritmo podem ser úteis, pois a restauração do ritmo sinusal normal e a redução do tamanho do átrio direito podem ser eficazes na redução da regurgitação tricúspide^{69,74,75}.

9.1 INTERVENÇÃO CIRÚRGICA

Caso não sejam corrigidos no momento da cirurgia valvar esquerda, graus leves ou moderados de regurgitação tricúspide funcional podem progredir em $\geq 25\%$ dos pacientes e resultar em aumento de hospitalizações por IC, diminuição do resultado funcional em longo prazo e diminuição da sobrevida⁷⁷⁻⁷⁹. O reparo da válvula tricúspide durante a cirurgia da valva mitral ou aórtica, por sua vez, está associado a melhores resultados funcionais e a uma redução na mortalidade relacionada ao coração^{80,81}. Na cirurgia cardíaca esquerda, esse reparo não aumenta o risco de morbidade ou mortalidade pós-operatória em pacientes com dimensões e função preservadas do VD⁷⁵. A cirurgia da válvula tricúspide também deve ser considerada em pacientes com regurgitação tricúspide grave após cirurgia prévia do lado esquerdo se os pacientes forem sintomáticos e a dilatação ou disfunção progressiva do VD for evidente e se houver disfunção recorrente da válvula esquerda ou do VE e doença vascular pulmonar grave ou hipertensão pulmonar⁸².

A cirurgia isolada de válvula tricúspide para regurgitação tricúspide grave é melhor realizada quando os sintomas do paciente não respondem à terapia médica e antes do início da disfunção do VD. Nos casos de regurgitação tricúspide sintomática tardiamente, após cirurgia valvar esquerda, a intervenção cirúrgica pode estar associada a taxas de mortalidade ≥ 20 a 30%, principalmente devido à disfunção do VD e comorbidades do paciente^{76,83}. Porém, em pacientes de alto risco, a cirurgia minimamente invasiva da válvula tricúspide por meio de toracotomia direita é uma opção de tratamento que pode estar associada a mortalidade hospitalar e em 30 dias de $\geq 3\%$. As vantagens e desvantagens da cirurgia da válvula tricúspide devem ser discutidas com pacientes com regurgitação tricúspide e disfunção sistólica significativa do VD e/ou hipertensão pulmonar, pois existe a possibilidade de falência do VD após a cirurgia de válvula tricúspide. Os objetivos da reconstrução cirúrgica da válvula tricúspide são⁸⁴:

- Restaurar a mobilidade total dos folhetos;
- Corrigir prolapso do folheto;
- Estabelecer coaptação de grandes folhetos; e
- Reduzir e estabilizar o anel tv.

O reparo cirúrgico da válvula tricúspide com anuloplastia de um anel com diâmetro ≥ 40 mm ou > 21 mm/m² é o tratamento preferido para regurgitação tricúspide funcional^{76,85}. Geralmente, a anuloplastia é realizada com a implantação de um anel rígido, semirrígido ou flexível, no anel da válvula tricúspide. Com anéis da válvula tricúspide rígidos, a dimensão do anel septal fica melhor estabilizada, reduzindo assim a possível recorrência de regurgitação tricúspide⁸⁷.

Os anéis ou faixas de angioplastia são abertos na área do anel septal para evitar lesões no nó atrioventricular e sistema de condução de His. Anéis tricúspides que se assemelham à configuração tridimensional complexa do anel tricúspide nativo foram desenvolvidos e são usados para anuloplastia tricúspide⁸⁶. Normalmente, a anuloplastia em anel do VT é preferível à anuloplastia com sutura direta devido à aumento da incidência de RT residual ou recorrente e necessidade de reoperação e aumento da sobrevida do paciente⁸⁷.

Pacientes com folhetos amarrados também devem ser submetidos a um procedimento de folheto, como reparo de ponta a ponta ou, alternativamente, substituição da válvula tricúspide^{88,89}. Se possível, deve-se reparar a válvula tricúspide em vez de substituí-la, o que inclui a ressecção do tecido do folheto doente, a substituição da corda Gore-Tex® e a reconstrução do folheto pericárdico^{82,87}.

Para regurgitação tricúspide grave induzida por eletrodo de marcapasso, o reparo cirúrgico da válvula tricúspide deve ser considerado com remoção do eletrodo do marcapasso e implantação de eletrodo epicárdico, reduzindo, com isso, o risco de recorrência tardia da regurgitação tricúspide. As taxas de sobrevida em 5 e 10 anos após o reparo tricúspide variam de 64 a 72% e 44 a 47%, respectivamente, e dependem da função pré-operatória do VE e VD do paciente e da classe funcional da New York Heart Association (NYHA)^{88,89}. A substituição da válvula tricúspide deve ser considerada quando seu reparo não é tecnicamente viável ou em pacientes com degeneração significativa dos folhetos, remodelação substancial do VD e disfunção do VD nos quais a coaptação da válvula tricúspide está ausente, ou em pacientes com hipertensão pulmonar⁸⁰.

Estudos comparando válvulas bioprotéticas e mecânicas para substituição da valva tricúspide indicam resultados semelhantes em longo prazo. Muitos cirurgiões preferem válvulas bioprotéticas em vez de válvulas protéticas mecânicas por causa do menor risco de trombose e embolia e à falta de necessidade de anticoagulação crônica com válvulas bioprotéticas. Porém, a escolha de uma válvula protética deve ser individualizada e depende da idade do paciente, condição física e doenças cardíacas e não cardíacas concomitantes⁷⁶.

Em pacientes com menos de 60 anos de idade, sem contraindicação à anticoagulação, a prótese tricúspide mecânica é recomendada devido à maior longevidade das válvulas protéticas mecânicas em relação às válvulas cardíacas biopróteses⁴⁸. A incidência de implante de marcapasso permanente em pacientes após substituição da válvula tricúspide pode chegar a 34% em comparação com uma incidência de 10,9% após seu reparo isolado⁹⁰. As taxas de sobrevida em 10 anos após a troca da válvula tricúspide variam de 30 a 50%, e a mortalidade tardia é prevista pela classe funcional pré-operatória do paciente, pela função do VE e do VD e pelas complicações relacionadas à prótese^{91,92}.

A avaliação ecocardiográfica da hemodinâmica da válvula tricúspide é recomendada 6 semanas a 3 meses após a implantação ou reparo da válvula tricúspide e a cada 12 meses a partir de então. Além disso, a ecocardiografia é recomendada sempre que os sintomas ou sinais do paciente mudam significativamente e são persistentes^{91,92}.

9.2 TRATAMENTO DE REGURGIÇÃO TRICÚSPIDE TRANSCATETER

Pacientes com regurgitação tricúspide funcional com fração de ejeção do VE <40%, função grave do VD e hipertensão pulmonar apresentam alto risco para reparo ou substituição cirúrgica da válvula tricúspide, devido ao aumento da morbidade ou mortalidade. Nesse caso, o reparo ou substituição transcaterter do TV é uma opção terapêutica. A seleção dos pacientes é extremamente importante. Além disso, a tomografia computadorizada e/ou a ecocardiografia são necessárias para decidir o procedimento e o dispositivo são mais apropriados. Cinco tipos de dispositivos transcaterter estão sendo avaliados para o tratamento de regurgitação tricúspide grave⁹³⁻⁹⁶:

1. Reparo de ponta a ponta da válvula tricúspide área efetiva do orifício regurgitante (EROA) usando o MitraClip ou TriClip (Abbott Vascular) ou o clipe Pascal (Edwards Lifesciences);
2. O espaçador FORMA (Edwards Laboratories) que ocupa a válvula tricúspide e fornece superfície para coaptação de folhetos nativos;
3. Os dispositivos TriAlign e Cardioband projetados para diminuir as dimensões do anel da válvula tricúspide, visando reduzir a gravidade da regurgitação tricúspide;
4. Implantes de válvula Tric nas entradas da veia cava superior (VCS) e VCI no átrio direito ou da válvula Sapien na VCI para evitar regurgitação sanguínea na veia cava, veias hepáticas e congestão hepática devido à regurgitação tricúspide grave;
5. Implante de válvula protética Gate, Cardiovalve, EVOQUE ou Intrepid na válvula tricúspide nativa.

O principal desafio no desenvolvimento e na utilização desses dispositivos é a complexidade da anatomia da válvula tricúspide e a proximidade do nó atrioventricular, do seio coronário, da artéria coronária direita e da válvula aórtica. A ecocardiografia transesofágica e/ou

ultrassonografia intracardíaca e a fluoroscopia são usadas para obter a melhor visualização da válvula tricúspide durante o reparo ou substituição transcaterter. Em pacientes com regurgitação tricúspide grave que apresentam risco significativo de sangramento pós-operatório, o reparo da válvula tricúspide é preferível à substituição, pois a anticoagulação vitalícia não é necessária após o reparo da válvula tricúspide, mas é necessária após sua substituição⁹³⁻⁹⁶.

O reparo transcaterter da válvula tricúspide com o sistema MitraClip é o dispositivo mais utilizado até o momento, principalmente pela experiência adquirida no tratamento de pacientes com insuficiência mitral. O Mitraclip pode ser reposicionado ou removido, e cliques adicionais podem ser implantados para obter redução adequada da regurgitação tricúspide. No Tricuspid Valve (TriValve), o MitraClip foi utilizado em 80% dos pacientes para o tratamento de regurgitação tricúspide. O clipe passou por uma alteração para facilitar a flexão e manobrabilidade do dispositivo na coaptação do átrio direito e da válvula tricúspide. A maioria dos procedimentos é realizada pela veia femoral direita para acesso ao átrio direito com o paciente sob anestesia geral⁹³⁻⁹⁶.

No reparo transcaterter de clipe de TV, o primeiro alvo terapêutico é a implantação de um clipe próximo à comissura ântero-septal, onde o déficit de coaptação é mínimo, com o objetivo de aproximar os folhetos e facilitar a implantação de cliques adicionais ao longo da linha de coaptação. Porém, existe um risco nessa área de aprisionamento do clipe nas cordas ou lesão cordal, pois a densidade das cordas é maior na região comissural. As condições da valva tricúspide que tornam o corte dos folhetos mal sucedido incluem uma área efetiva do orifício regurgitante (EROA) >1,5 cm², um defeito de coaptação da válvula tricúspide >15 mm e regurgitação tricúspide causada por mobilidade restrita do folheto devido a marcapasso ou fios de cardioversor-desfibrilador implantáveis embutidos na válvula tricúspide⁹⁶.

Pacientes de alto risco com defeitos de coaptação de válvula tricúspide muito grandes podem não ser tratáveis apenas com um dispositivo de clipe de folheto. Para eles, um dispositivo alternativo é o transcaterter FORMA, um espaçador que oclui o grande defeito de coaptação da válvula tricúspide central. Outro tratamento alternativo é o cateter baseado na redução do anel da válvula tricúspide com os dispositivos TriAlign ou Cardioband, seguida de coaptação transcaterter do folheto com tratamento com cliques se necessário^{97,98}.

Para pacientes com regurgitação tricúspide significativa induzida por eletrodo, sem imobilidade significativa da válvula tricúspide ou do fio do marcapasso, o reparo da válvula tricúspide pode ser considerado com remoção concomitante do fio e remoção epicárdica implantação de fio de marcapasso para reduzir a recidiva tardia da regurgitação tricúspide^{97,98}.

9.3 SUBSTITUIÇÃO TRANSCATERTER DA VÁLVULA TRICÚSPIDE

Em pacientes de alto risco cirúrgico em que o reparo transcaterter da válvula tricúspide não é possível – devido a um intervalo de coaptação da

válvula tricúspide >8 mm, ao tamanho grande do anel da válvula tricúspide, aos anéis não circulares ou à regurgitação tricúspide, onde sua gravidade não pode ser reduzida com dispositivos – a substituição transcater da válvula tricúspide está sendo considerada uma opção de tratamento. Existem duas grandes categorias de substituição transcater: substituição heterotópica, onde uma válvula é implantada em uma ou ambas as veias cavas, ou substituição ortotópica, onde uma nova válvula é implantada no local da válvula tricúspide nativa⁹⁹.

9.3.1 Implantação heterotópica

O implante de uma válvula protética, como a válvula Sapien ou a TricValve, pode reduzir a regurgitação tricúspide na veia cava e a congestão hepática⁹⁹. No ensaio TRICuspid Regurgitation in Patients With Advance Heart Failure With Caval Vein Implantation of the Edwards Sapien XT Valve (TRICAVAL)¹⁰⁰, a válvula Sapien XT foi implantada na veia cava inferior em pacientes com regurgitação tricúspide grave com alto risco para procedimentos cirúrgicos. A inserção da válvula Sapien XT melhorou a classe NYHA do paciente, a dispneia e a qualidade de vida 3 meses após a intervenção valvar. Porém, não houve diferenças significativas em comparação com pacientes tratados com terapia médica otimizada no teste de caminhada de seis minutos, classe NYHA, concentrações de NT-proBNP, função cardíaca direita ou hospitalizações por insuficiência cardíaca. Além disso, o ensaio foi encerrado por razões de segurança devido ao deslocamento da válvula em 4 dos 14 pacientes¹⁰⁰.

9.3.2 Substituição de válvula tricúspide ortotópica

Pacientes de alto risco cirúrgico com regurgitação tricúspide grave devido a cardiomiopatias, cardiopatias reumáticas, endocardite infecciosa ou fios de marcapasso ou desfibrilador do VD são potenciais candidatos para substituição transcater da válvula tricúspide. Além disso, pacientes com intervalo de coaptação >8 mm entre os folhetos da válvula tricúspide, calcificação nos folhetos, septos ou outros folhetos imóveis ou gravemente retraídos ou jato(s) regurgitante(s) de válvula tricúspide não central provavelmente não terão bons resultados com o reparo válvula tricúspide e são candidatos ao procedimento de substituição⁶⁹.

Para determinar qual válvula é o dispositivo mais adequado para um paciente de alto risco com regurgitação tricúspide, a anatomia do folheto da válvula tricúspide, o tamanho do anel da válvula tricúspide, o ângulo da veia cava inferior no átrio direito e o acesso femoral devem ser cuidadosamente avaliados pelo ETE, tomografia computadorizada e doppler colorido. A ancoragem inadequada da válvula no anel tricúspide pode causar mau funcionamento do dispositivo, vazamento paravalvar, embolia valvar ou trombose valvar. O sistema GATE (NaviGate Cardiac Structures), a Cardiovalve (Boston Medical), a válvula EVOQUE (Edwards Lifesciences) ou a válvula Intrepid (Medtronic) possuem sistemas de entrega com dispositivos de direção que facilitam a inserção transcater da válvula mitral, enquanto a válvula Intrepid não requer captura de folheto para ser implantada¹⁰¹.

9.3.2.1 Sistema GATE

A válvula GATE (NaviGate Cardiac Structures) é uma válvula em stent autoexpansível, sem sutura, projetada para substituição transcater da válvula tricúspide. Consiste em 3 folhetos pericárdicos em um stent autoexpansível de nitinol, com 12 winglets atriais e âncoras ventriculares para garantir a fixação. A experiência de uso compassivo foi associada ao sucesso do procedimento em 77% dos 34 pacientes. A conversão cirúrgica foi necessária em 14% dos pacientes e a mortalidade em 30 dias foi de aproximadamente 13%, decorrente de disfunção avançada do VD e comorbidades do paciente¹⁰¹.

9.3.2.2 Cardiovalve

Cardiovalve (Boston Medical) é composto por folhetos de pericárdio bovino montados em uma estrutura de nitinol. A ancoragem da válvula é obtida por meio da prensão dos folhetos da válvula tricúspide, sendo auxiliada por um elemento de ancoragem e vedação¹⁰².

9.3.2.3 EVOQUE

A válvula tricúspide EVOQUE (Edwards Lifesciences) é composta por folhetos de pericárdio bovino com saia de vedação intra-anular e âncoras de válvula tricúspide. Sua segurança e eficácia estão sendo avaliadas no estudo TRISCEND¹⁰³ em pacientes com regurgitação tricúspide grave tratados com terapia médica otimizada em comparação com pacientes tratados apenas com terapia médica otimizada. Esse estudo conta com a participação de 56 pacientes, sendo 92% acometidos por regurgitação tricúspide grave e 84% classe funcional III-IV da NYHA. Em 68%, a etiologia da regurgitação tricúspide grave era funcional, enquanto 11% tinham regurgitação tricúspide degenerativa e os demais apresentavam origem mista.

No acompanhamento de 30 dias após o implante da EVOQUE, 98% apresentavam regurgitação tricúspide leve ou nenhum/traço, enquanto 75% eram classes I-II da NYHA, com melhorias significativas na distância percorrida em 6 minutos de caminhada e na pontuação do Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire. No seguimento de 30 dias, um paciente morreu de causa cardiovascular. Sangramento grave devido à anticoagulação ocorreu em 12 pacientes, enquanto 2 precisaram de reintervenção valvar tricúspide urgente e 1 paciente apresentou complicações importantes no local de acesso/vasculares. Dois pacientes morreram com uma taxa de mortalidade por todas as causas de 3,8%¹⁰³.

9.3.2.4 Intrepid

A válvula Intrepid (Medtronic) é um sistema de stent duplo com válvula pericárdica bovina de 29 mm. A inserção transfemoral é feita por meio de um sistema de entrega 35Fr. Um estudo inicial de viabilidade com a válvula Intrepid para substituição transcater da válvula tricúspide está programado para começar nos Estados Unidos por meio do programa de

dispositivos inovadores da Food and Drug Administration (FDA), sendo baseado na inserção bem-sucedida da válvula em três pacientes de alto risco com regurgitação tricúspide grave¹⁰⁴.

A substituição transcaterter da válvula tricúspide é, portanto, uma terapia experimental emergente para pacientes com regurgitação tricúspide funcional grave que não são candidatos ao reparo transcaterter da válvula tricúspide ou ao reparo ou substituição cirúrgica da válvula e, de outra forma, teriam um prognóstico negativo. O procedimento é menos dependente da etiologia da regurgitação tricúspide ou da morfologia do folheto do que os dispositivos de reparo transcaterter e não está associado a morbimortalidade associada à cirurgia de coração aberto⁶⁹.

Os principais desafios da substituição transcaterter da válvula tricúspide para pacientes de alto risco com regurgitação tricúspide grave são o grande tamanho do dispositivo necessário para inserção em anéis da válvula tricúspide dilatados e a necessidade de terapia anticoagulante crônica. Em pacientes com regurgitação tricúspide com risco significativo de sangramento, uma estratégia de reparo da válvula tricúspide é preferível à substituição transcaterter da válvula tricúspide. Disfunção grave do VD e resistência vascular pulmonar gravemente aumentada são contraindicações absolutas para reparo ou substituição da válvula tricúspide, devido a preocupações relacionadas à IC direita pós-procedimento. Atualmente, são necessárias melhorias no design do procedimento para reduzir o tamanho da bainha vascular e a capacidade de entrega das válvulas tricúspides protéticas⁶⁹.

REFERÊNCIAS

1. Holda MK, Zingre Sanchez JD, Bateman MG, Iaizzo PA. Right atrioventricular valve leaflet morphology redefined: implications for transcatheter repair procedures. *JACC Cardiovasc Interv* 2019; 12: 169-78.
2. Hahn RT, Weckbach LT, Noack T, et al. Proposal for a standard echocardiographic tricuspid valve nomenclature. *JACC Cardiovasc Imaging* 2021; 14: 1299-305.
3. Tretter JT, Sarwark AE, Anderson RH, Spicer DE. Assessment of the anatomical variation to be found in the normal tricuspid valve. *Clin Anat* 2016; 29: 399-407.
4. Yamane K, Takahashi Y, Fujii H, et al. Histology of the tricuspid valve annulus and right atrioventricular muscle distance. *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 2022; 35(2): ivac175.
5. El-Busaid H, Hassan S, Odula P, Ogeng'o J, Ndung'u B. Sex variations in the structure of human atrioventricular annuli. *Folia Morphol (Warsz)* 2012; 71: 23-7.
6. Addetia K, Muraru D, Veronesi F, et al. 3-dimensional echocardiographic analysis of the tricuspid annulus provides new insights into tricuspid valve geometry and dynamics. *JACC Cardiovasc Imaging* 2019; 12: 401-12.

7. Spinner EM, Shannon P, Buice D, et al. In vitro characterization of the mechanisms responsible for functional tricuspid regurgitation. *Circulation* 2011; 124: 920-9.
8. Dahou A, Levin D, Reisman M, Hahn RT. Anatomy and physiology of the tricuspid valve. *JACC Cardiovasc Imaging* 2019; 12: 458-68.
9. Konstam MA, Kiernan MS, Bernstein D, et al. Evaluation and management of right-sided heart failure: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation* 2018; 137(20): e578-e622.
10. Haddad F, Doyle R, Murphy DJ, Hunt SA. Right ventricular function in cardiovascular disease, part II: pathophysiology, clinical importance, and management of right ventricular failure. *Circulation* 2008; 117: 1717-31.
11. Stolz L, Orban M, Besler C, et al. Cardiohepatic syndrome is associated with poor prognosis in patients undergoing tricuspid transcatheter edge-to-edge valve repair. *JACC Cardiovasc Interv* 2022; 15: 179-89.
12. Mutlak D, Khalil J, Lessick J, Kehat I, Agmon Y, Aronson D. Risk factors for the development of functional tricuspid regurgitation and their population-attributable fractions. *JACC Cardiovasc Imaging* 2020; 13: 1643-51.
13. Muraru D, Guta AC, Ochoa-Jimenez RC, et al. Functional regurgitation of atrioventricular valves and atrial fibrillation: an elusive pathophysiological link deserving further attention. *J Am Soc Echocardiogr* 2020; 33: 42-53.
14. Itakura K, Hidaka T, Nakano Y, et al. Successful catheter ablation of persistent atrial fibrillation is associated with improvement in functional tricuspid regurgitation and right heart reverse remodeling. *Heart Vessels* 2020; 35: 842-51.
15. 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.
16. Ortiz-Leon XA, Posada-Martinez EL, Trejo-Paredes MC, et al. Tricuspid and mitral remodelling in atrial fibrillation: a three-dimensional echocardiographic study. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2022; 23: 944-55.
17. Harada T, Obokata M, Omote K, et al. Functional tricuspid regurgitation and right atrial remodeling in heart failure with preserved ejection fraction. *Am J Cardiol* 2022; 162: 129-35.
18. Ikoma T, Obokata M, Okada K, et al. Impact of right atrial remodeling in heart failure with preserved ejection fraction. *J Card Fail* 2021; 27: 577-84.
19. Singh JP, Evans JC, Levy D, et al. Prevalence and clinical determinants of mitral, tricuspid, and aortic regurgitation (the Framingham Heart Study). *Am J Cardiol* 1999; 83: 897-902.
20. Coffey S, d'Arcy JL, Loudon MA, Mant D, Farmer AJ, Prendergast BD. The Ox- VALVE population cohort study (OxVALVEPCS)- population screening for undiagnosed valvular heart disease in the elderly: study design and objectives. *Open Heart* 2014; 1(1): e000043.
21. Nkomo VT, Gardin JM, Skelton TN, Gottdiener JS, Scott CG, Enriquez-Sarano M. Burden of valvular heart diseases: a population-based study. *Lancet* 2006; 368: 1005-11.

22. Tung M, Nah G, Tang J, Marcus G, Delling FN. Valvular disease burden in the modern era of percutaneous and surgical interventions: the UK Biobank. *Open Heart* 2022; 9(2): e002039.
23. Topilsky Y, Maltais S, Medina Inojosa J, et al. Burden of tricuspid regurgitation in patients diagnosed in the community setting. *JACC Cardiovasc Imaging* 2019; 12: 433-42.
24. Prihadi EA, van der Bijl P, Gursoy E, et al. Development of significant tricuspid regurgitation over time and prognostic implications: new insights into natural history. *Eur Heart J* 2018; 39: 3574-81.
25. Beale AL, Nanayakkara S, Segan L, et al. Sex differences in heart failure with preserved ejection fraction pathophysiology: a detailed invasive hemodynamic and echocardiographic analysis. *JACC Heart Fail* 2019; 7: 239-49.
26. Beale AL, Cosentino C, Segan L, et al. The effect of parity on exercise physiology in women with heart failure with preserved ejection fraction. *ESC Heart Fail* 2020; 7: 213-22.
27. Siddiqi HK, Vinayagamorthy M, Gencer B, et al. Sex differences in atrial fibrillation risk: the VITAL rhythm study. *JAMA Cardiol* 2022; 7: 1027-35.
28. Offen S, Playford D, Strange G, Stewart S, Celermajer DS. Adverse prognostic impact of even mild or moderate tricuspid regurgitation: insights from the national echocardiography database of Australia. *J Am Soc Echocardiogr* 2022; 35: 810-7.
29. Taramasso M, Benfari G, van der Bijl P, et al. Transcatheter versus medical treatment of patients with symptomatic severe tricuspid regurgitation. *J Am Coll Cardiol* 2019; 74: 2998-3008.
30. Medvedofsky D, Aronson D, Gomberg- Maitland M, et al. Tricuspid regurgitation progression and regression in pulmonary arterial hypertension: implications for right ventricular and tricuspid valve apparatus geometry and patients outcome. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2017; 18: 86-94.
31. Park J-H, Shin S-H, Lee M-J, et al. Clinical and echocardiographic factors affecting tricuspid regurgitation severity in the patients with lone atrial fibrillation. *J Cardiovasc Ultrasound* 2015; 23: 136-42.
32. Bertrand PB, Overbey JR, Zeng X, et al. Progression of tricuspid regurgitation after surgery for ischemic mitral regurgitation. *J Am Coll Cardiol* 2021; 77: 713-24.
33. Praz F, Muraru D, Kreidel F, et al. Transcatheter treatment for tricuspid valve disease. *EuroIntervention* 2021; 17: 791-808.
34. Lancellotti P, Pibarot P, Chambers J, et al. Multi-modality imaging assessment of native valvular regurgitation: an EACVI and ESC council of valvular heart disease position paper. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2022; 23(5): e171-e232.
35. Prihadi EA, Delgado V, Leon MB, Enriquez- Sarano M, Topilsky Y, Bax JJ. Morphologic types of tricuspid regurgitation: characteristics and prognostic implications. *JACC Cardiovasc Imaging* 2019; 12: 491-9.

36. Dietz MF, Prihadi EA, van der Bijl P, et al. Sex-specific differences in etiology and prognosis in patients with significant tricuspid regurgitation. *Am J Cardiol* 2021; 147: 109-15.
37. Offen S, Playford D, Strange G, Stewart S, Celermajer DS. Adverse prognostic impact of even mild or moderate tricuspid regurgitation: insights from the national echocardiography database of Australia. *J Am Soc Echocardiogr.* 2022;35(8):810–817.
38. Hahn RT, Weckbach LT, Noack T, et al. Proposal for a standard echocardiographic tricuspid valve nomenclature. *JACC Cardiovasc Imaging.* 2021;14(7):1299–1305.
39. Kitamura M, Kresoja KP, Besler C, et al. Impact of tricuspid valve morphology on clinical outcomes after transcatheter edge-to-edge repair. *JACC Cardiovasc Interv.* 2021;14(14):1616–1618.
40. Sugiura A, Tanaka T, Kavsur R, et al. Leaflet configuration and residual tricuspid regurgitation after transcatheter edge-to-edge tricuspid repair. *JACC Cardiovasc Interv.* 2021;14(20):2260–2270.
41. Lancellotti P, Pibarot P, Chambers J, et al. Multi-modality imaging assessment of native valvular regurgitation: an EACVI and ESC council of valvular heart disease position paper. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging.* 2022;23(5):e171–e232.
42. Praz F, Muraru D, Kreidel F, et al. Transcatheter treatment for tricuspid valve disease. *EuroIntervention.* 2021;17(10):791–808.
43. Florescu DR, Muraru D, Florescu C, et al. Right heart chambers geometry and function in patients with the atrial and the ventricular phenotypes of functional tricuspid regurgitation. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging.* 2022;23(7):930–940.
44. Wang TKM, Akyuz K, Mentias A, et al. Contemporary etiologies, outcomes, and novel risk score for isolated tricuspid regurgitation. *JACC Cardiovasc Imaging.* 2022;15(5):731–744.
45. Vieitez JM, Monteagudo JM, Mahia P, et al. New insights of tricuspid regurgitation: A large-scale prospective cohort study. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging.* 2021;22(2):196–202.
46. Shiran A, Sagie A. Tricuspid regurgitation in mitral valve disease incidence, prognostic implications, mechanism, and management. *J Am Coll Cardiol.* 2009; 53(5):401–408.
47. Navia JL, Elgharably H, Javadikasgari H, et al. Tricuspid regurgitation associated with ischemic mitral regurgitation: characterization, evolution after mitral surgery, and value of tricuspid repair. *Ann Thorac Surg.* 2017;104(2):501–509.

48. Topilsky Y, Khanna A, Le Tourneau T, et al. Clinical context and mechanism of functional tricuspid regurgitation in patients with and without pulmonary hypertension. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2012;5(3):314–323.
49. Stocker TJ, Hertell H, Orban M, et al. Cardiopulmonary hemodynamic profile predicts mortality after transcatheter tricuspid valve repair in chronic heart failure. *JACC Cardiovasc Interv*. 2021;14(1):29–38.
50. Muraru D, Guta AC, Ochoa-Jimenez RC, et al. Functional regurgitation of atrioventricular valves and atrial fibrillation: an elusive pathophysiological link deserving further attention. *J Am Soc Echocardiogr*. 2020;33(1):42–53.
51. Harada T, Obokata M, Omote K, et al. Functional tricuspid regurgitation and right atrial remodeling in heart failure with preserved ejection fraction. *Am J Cardiol*. 2022;162:129–135.
52. Topilsky Y, Maltais S, Inojosa JM, et al. Burden of tricuspid regurgitation in patients diagnosed in the community setting. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2019;12(3): 433–442.
53. Schlotter F, Dietz MF, Stolz L, et al. Atrial functional tricuspid regurgitation: novel definition and impact on prognosis. *Circ Cardiovasc Interv*. 2022;15(9):e011958.
54. LaPar DJ, Likosky DS, Zhang M, et al. Development of a risk prediction model and clinical risk score for isolated tricuspid valve surgery. *Ann Thorac Surg*. 2018; 106(1):129–136.
55. Dreyfus J, Audureau E, Bohbot Y, et al. TRI-SCORE: a new risk score for in-hospital mortality prediction after isolated tricuspid valve surgery. *Eur Heart J*. 2022;43(7): 654–662.
56. Wang TKM, Akyuz K, Kirincich J, et al. Comparison of risk scores for predicting outcomes after isolated tricuspid valve surgery. *J Card Surg*. 2022;37(1):126–134.
57. Fender E, Petrescu I, Ionescu F, Zack C, Pislaru S, Nkomo V, Cochuyt J, Hodge D and Nishimura R. Prognostic importance and predictors of survival in isolated tricuspid regurgitation: a growing problem. *Mayo Clin Proc* 2019; 94: 2032-2039.
58. Axtell A, Bhambhani V, Moonsamy P, Healy E, Picard M, Sundt T and Wasfy J. Surgery does not improve survival in patients with isolated severe tricuspid regurgitation. *J Am Coll Cardiol* 2019; 74: 715-725.
59. Benfari G, Antoine C, Miller W, Thapa P, Topilsky Y, Rossi A, Michelena H, Pislaru S and Enrique-Saran M. Excess mortality associated with functional tricuspid regurgitation complicating heart failure with reduced ejection fraction. *Circulation* 2019; 140: 196-206.
60. Topilsky Y. Indications for surgery for tricuspid regurgitation. *Interv Cardiol* 2015; 10: 58-60.
61. LaPar DJ, Likosky DS, Zhang M, Theurer P, Fonner CE, Kern JA, Bolling SF, Drake DH, Speir AM, Rich JB, Kron IL, Prager RL and Ailawadi G; Investigators for the Virginia Cardiac Surgery Quality Initiative and the Michigan Society of Thoracic and Cardiovascular Surgeons. Development of

- a risk prediction model and clinical risk score for isolated tricuspid valve surgery. *Ann Thorac Surg* 2018; 106: 129-136.
62. Lauten A and Alushi B. True registry: a prognostic risk score for risk stratification of patients with severe tricuspid regurgitation (FTR). TCT 2019.
63. Buzzati N, De Bonis M and Moat N. Anatomy of the tricuspid valve, pathophysiology of functional tricuspid regurgitation, and implications for percutaneous therapies. *Interv Cardiol Clin* 2018; 7: 1-11.
64. Rogers J and Bolling S. The tricuspid valve. *Circulation* 2009; 119: 2718-2725.
65. Zoghbi W, Adams D, Bonow R, Enriquez-Sarano M, Foster E, Grayburn P, Hahn R, Han Y, Hung J, Lang R, Little S, Shah D, Shernan S, Thavendiranathan P, Thomas J and Weissman N. Recommendations for noninvasive evaluation of native valvular regurgitation a report from the American Society of Echocardiography developed in collaboration with the Society for Cardiovascular magnetic resonance. *J Am Soc Echocardiogr* 2017; 30: 303-371.
66. Lancellotti P, Tribouilloy C, Hagendorff A, Popescu BA, Edvardsen T, Pierard LA, Badano L and Zamorano JL; Scientific Document Committee of the European Association of Cardiovascular Imaging. Recommendations for the echocardiographic assessment of native valvular regurgitation: an executive summary from the European Association of Cardiovascular Imaging. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2013; 14: 611-644.
67. Badano L, Muraru D and Enriquez-Sarano M. Assessment of functional tricuspid regurgitation. *Eur Heart J* 2013; 34: 1875-1885.
68. Tadic M, Nita N, Schneider L, Kersten J, Buckert D, Gonska B, Scharnbeck D, Reichart C, Belyavskly E, Cuspidi C and Rottbauer W. The predictive value of right ventricular longitudinal strain in pulmonary hypertension, heart failure, and valvular diseases. *Front Cardiovasc Med* 2021; 17: 698158.
69. Otto CM, Nishimura RA, Bonow RO, Carabello BA, Erwin JP 3rd, Gentile F, Jneid H, Krieger EV, Mack M, McLeod C, O’Gara PT, Rigolin VH, Sundt TM 3rd, Thompson A and Toly C. 2020 ACC/AHA guideline for the management of patients with valvular heart disease. *Circulation* 2021; 143: e35-e71.
70. Saremi F, Hassani C, Millan-Nunez V and Sánchez-Quintana D. Imaging evaluation of tricuspid valve: analysis of morphology and function with CT and MRI. *AJR Am J Roentgenol* 2015; 204: W531-42.
71. Park J, Kim H, Jung J, Klem I, Yoon Y, Lee S, Park E, Hwang H, Lee W, Kim K, Kim Y, Cho G, Kim K, Sohn D and Ahn H. Prognostic value of cardiac MR imaging for preoperative assessment of patients with severe functional tricuspid regurgitation. *Radiology* 2018; 280: 723-734.
72. Naoum C, Blanke P, Cavalcante J and Leipsic J. Cardiac computed tomography and magnetic resonance imaging in the evaluation of mitral and tricuspid valve disease implications for transcatheter interventions. *Circ Cardiovasc Imaging* 2010; 10: e50031.

73. Jacobs K, Rigdon J, Chan F, Cheng JY, Alley M, Vasanaawala S and Maskatia S. Direct measurement of atrioventricular valve regurgitant jets using 4D flow cardiovascular magnetic resonance is accurate and reliable for children with congenital heart disease: a retrospective cohort study. *J Cardiovasc Magn Reson* 2020; 22: 33.
74. Ramsdell G, Nelson J, Pislaru S and Ramakrishna H. Tricuspid regurgitation in congestive heart failure: management strategies and analysis of outcomes. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2021; 35: 1205-1214.
75. Baumgartner H, Falk V, Bax J, De Bonis M, Hamm C, Holm P, Lung B, Lancellotti P, Lansac E, Rodriguez Muñoz D, Rosenhek R, Sjögren J, Tornos Mas P, Vahanian A, Walther T, Wendler O, Windecker S and Zamorano J. ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease. *Eur Heart J* 2017; 38: 2739-2791.
76. Besler C, Seeburger J, Thiele H and Lurz P. Treatment options for severe functional tricuspid regurgitation: indications, techniques and current challenges. *ESC European J Cardiol Practice* 2018; 16.
77. Kwak JJ, Kim YJ, Kim MK, Kim HK, Park JS, Kim KH, Kim KB, Ahn H, Sohn DW, Oh BH and Park YB. Development of tricuspid regurgitation late after left-sided valve surgery: a single-center experience with longterm echocardiographic examinations. *Am Heart J* 2008; 155: 732-737.
78. Chorin E, Rozenbaum Z, Topilsky Y, Konigstein M, Ziv-Baran T, Richert E, Keren G and Banai S. Tricuspid regurgitation and long-term clinical outcomes. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2020; 21: 157-165.
79. Wang N, Fulcher J, Abeyasuriya N, McCrady M, Wilcox I, Celermajer D and Lal S. Tricuspid regurgitation is associated with increased mortality independent of pulmonary pressures and right heart failure: a systematic review and meta-analysis. *Eur Heart J* 2019; 40: 476-484.
80. Antunes MJ, Rodríguez-Palomares J, Prendergast B, De Bonis M, Rosenhek R, Al-Attar N, Barili F, Casselman F, Folliguet T, lung B, Lancellotti P, Muneretto C, Obadia JF, Pierard L, Suwalski P and Zamorano P; ESC Working Groups of Cardiovascular Surgery and Valvular Heart Disease. Management of tricuspid valve regurgitation: position statement of the European Society of Cardiology Working Groups of Cardiovascular Surgery and Valvular Heart Disease. *Eur J Cardiothorac Surg* 2017; 52: 1022-1030.
81. Pagnesi M, Montalto C, Mangieri A, Agricola E, Puri R, Chiarito M, Ancona M, Regazzoli D, Testa L, De Bonis M, Moat N, Rodés-Cabau J, Colombo A and Latib A. Tricuspid annuloplasty versus a conservative approach in patients with functional tricuspid regurgitation undergoing left-sided heart valve surgery: a study-level meta-analysis. *Int J Cardiol* 2017; 240: 138-144.
82. Hamandi M, Smith R, Ryan W, Grayburn P, Vasudevan A, George T, DiMaio J, Hutcheson K, Brinkman W, Szerlip M, Moore D and Mack M. Outcomes of isolated tricuspid valve surgery have improved in the modern era. *Ann Thorac Surg* 2019; 108: 11-15.

83. McCarthy P, Bhudia S, Rajeswaran J, Hoercher KJ, Lytle B, Cosgrove D and Blackstone E. Tricuspid valve repair: durability and risk factors for failure. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2004; 127: 674-685.
84. Lu S, Song K, Yao W, Xia L, Dong L, Sun Y, Hong T, Yang S and Wang C. Simplified, minimally invasive, beating-heart technique for redo isolated tricuspid valve surgery. *J Cardiothorac Surg* 2020; 15: 146.
85. Taramasso M, Gavazzoni M, Pozzoli A, Dreyfus GD, Bolling SF, George I, Kapos I, Tanner FC, Zuber M, Maisano F and Hahn RT. Tricuspid regurgitation predicting the need for intervention, procedural success, and recurrence of disease. *JACC Cardiovasc Imaging* 2019; 12: 605-621.
86. Nosair A, Elkahely M, Nasr S and Alkady H. Tricuspid three-dimensional ring versus fashioned flexible band annuloplasty in management of functional tricuspid valve regurgitation: comparative long term study. *The Cardiothoracic Surgeon* 2020; 28: 13.
87. Shinn S and Schaff H. Evidence-based surgical management of acquired tricuspid valve disease. *Nat Rev Cardiol* 2013; 10: 190-203.
88. Guenther T, Noebauer C, Mazzitelli D, Busch R, Tassani-Prell P and Lange R. Tricuspid valve surgery: a thirty-year assessment of early and late outcome. *Eur J Cardiothorac Surg* 2008; 34: 402-409.
89. Fukunaga N and Koyama T. Early and late outcomes of isolated tricuspid valve surgery following valvular surgery. *Ann Thorac Cardiovasc Surg* 2019; 25: 111-116.
90. Buzzatti N, Laci G, Taramasso M, Nisi T, Lapenna E, De Bonis M, Maisano F and Alfieri O. Long-term outcomes of tricuspid valve replacement after previous leftside heart surgery. *Eur J Cardiothorac Surg* 2014; 46: 713-719.
91. Alqahtani F, Berzingi CO, Aljohani S, Hijazi M, Al-Hallak A and Alkhouli M. Contemporary trends in the use and outcomes of surgical treatment of tricuspid regurgitation. *J Am Heart Assoc* 2017; 6: e007597.
92. Moraca RJ, Moon MR, Lawton JS, Guthrie TJ, Aubuchon KA, Moazami N, Pasque MK and Damiano RJ Jr. Outcomes of tricuspid valve repair and replacement: a propensity analysis. *Ann Thorac Surg* 2009; 87: 83-88.
93. Nickenig G, Kowalski M, Hausleiter J, Braun D, Schofer J, Yzeiraj E, Rudolph V, Friedrichs K, Maisano F, Taramasso M, Fam N, Bianchi G, Bedogni F, Denti P, Alfieri O, Latib A, Colombo A, Hammerstingl C and Schueler R. Transcatheter treatment of severe tricuspid regurgitation with the edge-to-edge MitraClip technique. *Circulation* 2017; 135: 1802-1814.
94. Taramasso M, Hahn R, Alessandrini H, Latib A, Attinger-Toller A, Braun D, Brochet E, Connelly K, Denti P, Deuschl F, Englmaier A, Fam N, Frerker C, Hausleiter J, Juliard J, Kaple R, Kreidel F, Kuck K, Kuwata S, Ancona M, Malasa M, Nazif T, Nickenig G, Nietlispach F, Pozzoli A, Schäfer U, Schofer J, Schueler R, Tang G, Vahanian A, Webb JG, Yzeiraj E, Maisano F and Leon M. The international multicenter TriValve registry: which patients are undergoing transcatheter tricuspid repair? *JACC Cardiovasc Interv* 2017; 10: 1982-1990.

95. Hammerstingl C, Schueler R, Malasa M, Werner N and Nickenig G. Transcatheter treatment of severe tricuspid regurgitation with the MitraClip system. *Eur Heart J* 2016; 37: 849-853.
96. Besler C, Orban M, Rommel KP, Braun D, Patel M, Hagl C, Borger M, Nabauer M, Massberg S, Thiele H, Hausleiter J and Lurz P. Predictors of procedural and clinical outcomes in patients with symptomatic tricuspid regurgitation undergoing transcatheter edge-to-edge repair. *JACC Cardiovasc Interv* 2008; 11: 1119-1128.
97. Giannini F and Colombo A. Percutaneous treatment of tricuspid valve in refractory right heart failure. *Eur Heart J Suppl* 2019; 21 Suppl B: B43-B47.
98. Santalo-Corcoy M, Asmarats L, Li CH and Arzamendi D. Catheter-based treatment of tricuspid regurgitation: state of the art. *Ann Transl Med* 2020; 8: 964.
99. Goldberg Y, Ho E, Chau M and Latib A. Update on transcatheter tricuspid valve replacement therapies. *Front Cardiovasc Med* 2021; 8: 19558.
100. Dreger H, Mattig I, Hewing B, Knebel F, Lauten A, Lembcke A, Thoenes M, Roehle R, Stangl V, Landmesser U, Grubitzsch H, Stangl K and Laule M. Treatment of severe TRicuspid regurgitation in patients with advanced heart failure with CAval vein implantation of the Edwards Sapien XT valve (TRICAVAL): a randomised controlled trial. *EuroIntervention* 2020; 15: 1506-1513.
101. Hahn R. NAVIGATE transcatheter tricuspid valve replacement: early findings; technology and clinical updates. Session 3: Transcatheter Transcatheter Therapies for TR - Promise and Pitfalls Sunday, September 23, 2018.
102. Aoi S, Wiley J, Ho E, Goldberg Y, Chau M and Latib A. Transcatheter tricuspid valve implantation with the cardiovalve system. *Future Cardiol* 2021; 17: 963-969.
103. Kodali S. Initial results of the triscend trial. Presented at EuroPCR 2021.
104. Bapat V. The INTREPID valve for severe tricuspid regurgitation: case experience. In: CRT 2020 (2020).

CAPÍTULO 20

TUMORES CARDÍACOS PRIMÁRIOS: UMA ANÁLISE EPIDEMIOLÓGICA E CLÍNICA

Anderson Augusto Mesquita de Oliveira;
Flaviana Esther Coimbra Silva;
Gleydyson Wesley Freire Lima;
José Mário Gomes Furtado;
José Rogerio Santos Rodrigues;
Maria Clarice Akil Gonçalves;
Monaline de Lima Medeiros;
Valléria Pires Soares Felga;
Volney Ribeiro dos Santos.

RESUMO

Os tumores cardíacos primários são neoplasias raras que se originam no próprio tecido cardíaco, diferenciando-se dos tumores metastáticos que se espalham para o coração a partir de outros órgãos. Embora sua incidência seja baixa em comparação com outras formas de câncer, a compreensão dessas condições é essencial, devido aos desafios diagnósticos e terapêuticos que apresentam. Esses tumores podem ser benignos ou malignos, e sua apresentação clínica varia amplamente, desde assintomática até sintomas relacionados à obstrução de fluxo sanguíneo, arritmias cardíacas, insuficiência cardíaca e fenômenos embólicos. A natureza heterogênea dessas neoplasias complica o diagnóstico, muitas vezes exigindo uma combinação de exames de imagem, como ecocardiografia, tomografia computadorizada e ressonância magnética cardíaca, além de biópsia quando possível. A classificação histológica dos tumores cardíacos primários abrange uma variedade de tipos, incluindo mixomas, lipomas, fibromas, rabiomiomas, entre outros, cada um com características distintas de origem celular e comportamento biológico. A abordagem terapêutica depende do tipo de tumor, sua localização, seu tamanho e sua extensão, assim como do estado clínico do paciente. Em muitos casos, a remoção cirúrgica é considerada o tratamento padrão, mas outras modalidades, como radioterapia, quimioterapia e terapias alvo, podem ser empregadas em casos selecionados. A pesquisa contínua visa aprimorar a compreensão dos mecanismos moleculares subjacentes ao desenvolvimento desses tumores, além da identificação de biomarcadores prognósticos e terapêuticos. A colaboração multidisciplinar entre cardiologistas, oncologistas, cirurgiões

cardiovasculares e patologistas também é essencial para garantir abordagens de diagnóstico e tratamento individualizadas e abrangentes.

Palavras-chave: Neoplasias cardíacas. Tumores cardíacos. Mixoma cardíaco. Lipoma cardíaco. Sarcoma cardíaco

1. CARACTERÍSTICAS E PREVALÊNCIA

Em meados da década de 1950, os tumores cardíacos primários geralmente eram relatados em autópsias. Com o desenvolvimento da ecocardiografia, a imagem e o diagnóstico de tumores, como o mixoma, se tornaram possíveis. Os avanços na circulação extracorpórea, a ressecção e a cura passaram a ser uma realidade. Desenvolvimentos adicionais em imagens – principalmente a ecocardiografia, a ecocardiografia tridimensional, a tomografia computadorizada com múltiplos detectores (TCMD) e a ressonância magnética cardíaca (RMC) –, facilitaram o diagnóstico ante mortem de tumores cardíacos¹.

Os tumores cardíacos primários são raros, sendo sua prevalência relatada entre 0,0017% a 0,028%. Quase um quarto de todos os tumores primários do coração e do pericárdio são malignos. Exceto o mesotelioma ou malignidade primária do pericárdio, a malignidade primária do coração consiste em vários sarcomas e linfomas^{2,3}. O envolvimento metastático do coração não é incomum na prática cardiológica hospitalar. Geralmente, 10% das malignidades não cardíacas metastatizam o coração e, dessas, somente 10% desenvolvem sinais/sintomas de disfunção cardíaca (não niatrogênica). Assim, apenas 1% do total de malignidades apresenta envolvimento cardíaco clinicamente sintomático. Isso é observado principalmente em pacientes com câncer de pulmão, mama, linfoma e leucemia. O melanoma maligno e os tumores malignos de células germinativas se espalham- mais frequentemente para o coração⁴.

Geralmente, a disseminação resulta de vias hematogênicas, invasão direta do tumor ou crescimento do tumor pela veia cava até o átrio direito. Os pacientes são em sua maioria sintomáticos, embora raramente a metástase cardíaca possa ser o sintoma mais precoce. Um alto índice de suspeita é garantido quando se trata de um paciente com câncer. As metástases cardíacas ou pericárdicas devem ser consideradas sempre que esses pacientes desenvolvam quaisquer novos sintomas ou sinais cardiovasculares. Novos sinais e sintomas também podem apontar para o local do envolvimento cardíaco. A manifestação é predominantemente derrame pericárdico (90% dos casos) com/sem tamponamento cardíaco. O prognóstico é ruim quando os sintomas cardíacos se desenvolvem⁴.

2. SINAIS E SINTOMAS CLÍNICOS

A maioria dos tumores cardíacos benignos primários produz os seguintes sintomas⁴:

- Por obstrução;

- Quando localizado próximo ou afetando o sistema de condução, produzindo distúrbios de condução ou arritmia;
- Embolização – oi geralmente sistêmica;
- Infiltração miocárdica ou pericárdica;
- Invasão de estruturas adjacentes, como pulmão/mediastino; ou
- Os sintomas podem ser constitucionais ou sistêmicos.

Pacientes com tumores cardíacos benignos podem apresentar sintomas cardíacos isolados ou vários ao mesmo tempo, incluindo falta de ar, dores torácicas atípicas, às vezes com síncope, e embolização ou sintomas constitucionais. Assim, não existem sinais ou sintomas específicos. Os sintomas dependem da localização, tamanho e potencial de embolização do tumor, e não de suas características histopatológicas. Os mixomas geralmente apresentam características obstrutivas, com/sem sintomas constitucionais, enquanto os fibroelastomas papilares são representados por embolização sistêmica. Em pacientes com tumores cardíacos malignos primários, as características clínicas dependem da localização, tamanho, invasividade, friabilidade e taxa de crescimento⁴.

A maioria dos tumores são sarcomas. Os sarcomas primários que surgem no coração, muitas vezes, são rapidamente progressivos e produzem morte precoce com infiltração do miocárdio, obstrução da circulação ou metástases à distância para pulmões, linfonodos e fígado. Quando viável, o tratamento é cirúrgico, embora a maioria desses tumores recorra de forma rápida, limitando a sobrevivência a um ano. A sobrevivência a longo prazo, no entanto, é relatada para a ressecção completa, particularmente com sarcomas de baixo grau^{5,6}.

Os linfomas cardíacos primários se apresentam com tamponamento cardíaco, fibrilação atrial, características de insuficiência cardíaca direita e síndrome da veia cava superior. O prognóstico é melhor que o dos sarcomas, pois 40% dos pacientes apresentam resposta completa à terapia sistêmica. Por isso, quando um tumor cardíaco (benigno ou maligno) é identificado, um diagnóstico diferencial completo deve ser considerado. Embora o prognóstico geral seja ruim, o diagnóstico precoce, particularmente de sarcoma removível de baixo grau e linfomas cardíacos, pode melhorar o prognóstico. Um alto índice de suspeição aliado a um estudo ecocardiográfico detalhado, seguido de TCMD e/ou RMC, são os principais pilares da investigação diagnóstica⁷.

Ocasionalmente, achados incidentais na radiografia ou ecocardiografia de tórax, ou na TCMD ou na RMC, podem gerar falso alarme. Muitas condições podem parecer tumores cardíacos, mas não são, como vegetações, cistos pericárdicos, trombos, depósitos sarcoides, abscessos miocárdicos e, às vezes, hipertrofia lipomatosa do septo interatrial. Outras condições raras, chamadas pseudoneoplasias, também devem ser consideradas, incluindo tumor miofibroblástico inflamatório, hamartoma de miócitos cardíacos maduros, tumor amorfo calcificado e excrescências cardíacas incidentais mesoteliais/monocíticas. Diferentemente da hipertrofia lipomatosa, esses tumores requerem ressecção para distingui-los das

neoplasias ou para prevenir embolização ou obstrução do fluxo sanguíneo. Embora um raro cisto sanguíneo intracardíaco também se apresente dessa forma⁸.

3. NEOPLASIAS CARDÍACAS PRIMÁRIAS BENIGNAS

3.1 MIXOMA

Os mixomas cardíacos são neoplasias benignas caracterizadas por células estreladas, ovoides ou fusiformes (células de mixoma) incorporadas em um estroma mixoide vascular. Os mixomas cardíacos são um dos tipos mais comuns de neoplasias cardíacas primárias, embora outros tumores com patogênese desconhecida, como, por exemplo, fibroelastoma papilar, ocorram com mais frequência⁹. Os mixomas cardíacos podem se manifestar em qualquer idade, mas ocorrem mais frequentemente entre 40 a 60 anos de idade. Existe uma leve predominância feminina (1,5:1) entre indivíduos com mais de 65 anos^{10,11}. A maioria dos casos de mixomas cardíacos é isolada e não sindrômica. Cerca de 3 a 10% dos mixomas cardíacos se desenvolve no contexto do complexo de Carney, uma doença autossômica dominante, caracterizada por endocrinopatia – síndrome de Cushing ou acromegalia – e pigmentação irregular da pele, especialmente na borda vermelha dos lábios¹¹.

O diagnóstico da síndrome depende do reconhecimento de uma combinação de critérios principais e complementares. O complexo de Carney é resultado de mutações inativadoras em genes que codificam a subunidade reguladora da proteína quinase tipo 1 α dependente de cAMP (PRKAR1A), presentes na maioria dos acometidos. Os mixomas sindrômicos associados são atípicos e encontrados em vários locais, afetando indivíduos mais jovens e apresentando alto risco de recorrência¹².

3.1.2 Apresentação clínica

Embora os mixomas sejam histologicamente benignos, os pacientes afetados podem ter uma apresentação clínica que varia de assintomática a muito sintomática, como perda de peso, febre, mal-estar, síndrome de Raynaud, insuficiência cardíaca, embolia sistêmica, arritmias, dor torácica atípica, dispneia ou síncope. A apresentação dos sintomas tende a ser baseada na localização e nas características do tumor, como, por exemplo, tumores viliformes – grandes mixomas cardíacos com numerosas microvilas – mais propensos a causar embolia do que outros tipos de tumores, além da produção de citocinas, principalmente IL-6^{10,13,14}.

A apresentação de sintomas relacionados à embolia ocorre em cerca de 12 a 30% dos pacientes com mixomas. Os tumores sindrômicos também podem ter sinais dermatológicos e/ou endócrinos associados. O exame físico pode revelar um som diastólico precoce (tumor plop) para mixomas atriais com prolapso valvular. Os mixomas são identificados na ecocardiografia e posteriormente confirmados pela histologia¹⁵⁻¹⁷.

3.1.2 Exames de imagem

Considerando que a ecocardiografia é geralmente o primeiro exame solicitado para pacientes com sintomas cardíacos, pode ocasionalmente revelar a presença de um tumor durante a avaliação para outras indicações. A ecocardiografia também é o principal método de avaliação para vigilância após excisão tumoral ou em pacientes com complexo de Carney. A ecocardiografia transtorácica (ETT) e a ecocardiografia transesofágica (ETE) podem ser usadas em conjunto para avaliar o tamanho, forma, morfologia e efeitos hemodinâmicos do mixoma¹⁸. A ETE é usada para planejar e orientar a excisão cirúrgica. Dois tipos morfológicos de mixoma cardíaco com características ecocardiográficas distintas foram descritos: com projeções digitiformes (viliformes) e com superfície lisa¹⁸⁻¹⁹.

Normalmente, os mixomas cardíacos são fixados por uma haste ao septo atrial na fossa oval. A amplitude de seu movimento depende do comprimento da haste, do tamanho do tumor e da morfologia. Os mixomas cardíacos aumentarão com o uso de contraste ecocardiográfico²⁰⁻²³. O diagnóstico diferencial por imagem inclui outros tipos de tumores, como fibroelastomas papilares, cistos sanguíneos, sarcomas, fibromas, rabdomiomas, trombos e metástases. Uma abordagem de imagem multimodal ajuda a orientar a avaliação e o tratamento. A TC com contraste pode ser usada no pré-operatório para analisar as artérias coronárias e a massa tumoral. Na TC, o mixoma aparece como uma massa intracavitária, ovoides, bem definida, com contornos lobulados. Considerando que o sangue não pacificado é menor do que o tumor, o contraste ajuda a delinear a massa como uma lesão de baixa atenuação rodeada por sangue intracardíaco realçado²⁴.

A heterogeneidade radiológica é comum, devido à possível presença de hemorragia, necrose, alterações císticas, fibrose ou calcificação. Na RM, os mixomas são isointensos nas imagens ponderadas em T1, com aumento da intensidade do sinal nas imagens ponderadas em T2, secundário ao alto conteúdo de água extracelular que está associado a essas lesões. Regiões de hemorragia aguda aparecem hipointensas nas imagens ponderadas em T1 e T2 e, à medida que a hemoglobina no sangue se torna ainda mais oxidada, essas áreas se podem tornar hiperintensas²⁵. A imagem de precessão livre no estado estacionário pode revelar a fixação em forma de haste e a natureza móvel dessas massas, assim como o prolapso através das válvulas. A imagem tardia pós-contraste mostra um padrão de realce heterogêneo, com muitos mixomas apresentando uma camada de trombo superficial com baixa intensidade de sinal^{25,26}.

3.1.3 Características macroscópicas e histologia

Os mixomas cardíacos são tumores mucoides do endocárdio que se projetam para dentro da câmara de origem, com até 90% se desenvolvendo no septo do átrio esquerdo. Eles variam em tamanho de alguns milímetros a mais de 15 cm e podem ser de base larga (sésseis) ou surgir de um caule.

Além disso, os mixomas cardíacos podem ter superfície lisa ou esturtureira mais viliforme, muitas vezes, associada a fenômenos tromboembólicos. Histologicamente, os tumores são representados por células de mixoma em um estroma mixoide, geralmente com características degenerativas, como calcificação e hemorragia²⁷.

Tumores com estroma mixoide abundante também estão relacionados à embolização tumoral, em que o tumor se rompe e causa um bloqueio. Ocasionalmente, elementos heterotópicos como ossos, glândulas e células gigantes podem estar presentes e serem confundidos com um processo metastático²⁸. A avaliação imuno-histoquímica de PRKAR1A é uma ferramenta potencial de triagem para avaliar se mixomas se desenvolvem no contexto do complexo de Carney, sendo particularmente útil, considerando-se que a triagem genética é cara e não está amplamente disponível, e nem todos os pacientes com mixomas apresentam outras características do complexo de Carney no momento do diagnóstico¹⁹.

3.1.4 Tratamento

O tratamento padrão para o mixoma cardíaco é a remoção cirúrgica. A decisão cirúrgica se baseia na alta suspeita clínica da presença do tumor nos exames de imagem pré-operatórios, sendo diagnóstico confirmado com avaliação histopatológica. A excisão imediata por cirurgiões experientes e a remoção completa de toda a base do tumor devem resultar em resultados satisfatórios precoces e a longo prazo²⁹. Pacientes submetidos à ressecção cirúrgica de mixomas intracardíacos devem ser acompanhados com ETT 1 ano após a cirurgia e, posteriormente, a cada 5 anos. Para pacientes com complexo de Carney, recomenda-se vigilância anual do ETT¹⁸.

3.2 RABDOMIOMA

Rabdomiomas cardíacos são proliferações hamartomatosas compostas por cardiomiócitos aumentados e vacuolizados que respondem por mais de 90% dos tumores cardíacos descobertos no pré-natal e afetam principalmente bebês e crianças³⁰. Cerca de 80% dos rabdomiomas cardíacos são encontrados em associação com a esclerose tuberosa, uma condição autossômica dominante causada por mutações em TSC1 ou TSC2, genes que codificam proteínas na via do alvo da rapamicina em mamíferos (mTOR)³¹.

3.2.1 Apresentação clínica

Pacientes com esclerose tuberosa devem ser submetidos a vigilância para rabdomiomas, considerando-se que 34% serão diagnosticados com esse tipo de tumor cardíaco. Desse total, 80% apresentam mais de uma massa³¹⁻³³. A esclerose tuberosa é caracterizada pela tríade diagnóstica de convulsões, retardo mental e angiofibromas faciais. Os rabdomiomas surgem mais comumente nos ventrículos, mas foram relatados em todas as quatro câmaras cardíacas. Portanto, a apresentação clínica dos pacientes afetados

é altamente variável, desde assintomáticos até insuficiência cardíaca por obstrução e/ou arritmia²⁷.

3.2.2 Exames de imagem

Na ecocardiografia, os rabdomiomas aparecem como uma massa ventricular ecogênica brilhante, projetando-se para dentro da câmara ou completamente incrustada na parede. Rabdomiomas cardíacos fetais e neonatais também são frequentemente detectados pela ecocardiografia³⁴. Além disso, imagens transversais com TC e RM podem ser úteis na avaliação do tumor. Na TC cardíaca com contraste, essas lesões aparecem como áreas miocárdicas hipodensas²⁴. Mas, como essas lesões são observadas principalmente na população pediátrica, a TC é menos empregada para limitar a exposição à radiação. Na RMC, essas lesões aparecem isointensas ao normal nas imagens ponderadas em T1, mas hiperintensas nas imagens ponderadas em T2, em contraste com os fibromas que são hipointensos nas imagens ponderadas em T2. Essas lesões normalmente demonstram nenhum ou mínimo realce tardio pós-contraste com gadolínio^{35,36}.

3.2.3 Características macroscópicas e histologia

Os rabdomiomas cardíacos ocorrem como lesões múltiplas localizadas no ventrículo esquerdo – na parede livre ou septo. Essas lesões bem circunscritas se apresentam como nódulos firmes e castanhos, que podem ser microscópicos ou ter até 9 cm de tamanho. Nódulos solitários são mais comuns fora do quadro de esclerose tuberosa. Os rabdomiomas cardíacos têm uma composição histológica distinta, consistindo de grandes miócitos poligonais com clareamento sarcoplasmático proeminente. Os núcleos localizados centralmente podem apresentar invaginações sarcoplasmáticas radiais, que se estendem do núcleo até a membrana sarcoplasmática, levando a uma formação semelhante a uma aranha³⁷.

3.2.4 Tratamento

Considerando-se que os rabdomiomas em crianças tendem a regredir espontaneamente com a idade, o tratamento depende dos sintomas. A ressecção cirúrgica pode ser considerada para casos graves³⁸. Relatos de casos também descreveram o tratamento bem sucedido de rabdomiomas com everolimus, o inibidor do complexo mTOR, que foi associado a uma rápida regressão tumoral, conforme observado em ecocardiografia^{39,40}.

3.3 FIBROMA

Os fibromas cardíacos são proliferações benignas – possivelmente hamartomatosas – que consistem em fibroblastos brandos e estroma variavelmente colagenizado. Assim como os rabdomiomas, essas lesões ocorrem mais em crianças e, em alguns casos, podem ter origem congênita. Os fibromas cardíacos estão associados à síndrome de Gorlin – também conhecida como síndrome do carcinoma basocelular nevoide –, uma doença

autossômica dominante causada por mutações no gene PTCH1, que é caracterizada por câncer de pele, tumores cerebrais incomuns, anormalidades esqueléticas – como costelas bífidas – e macrocefalia⁴¹.

3.3.1 Apresentação clínica

Assim como os rabdomiomas, os fibromas cardíacos podem ser detectados nos ventrículos – predominantemente no ventrículo esquerdo – de fetos, crianças e raramente adultos. Mas, ao contrário dos rabdomiomas, eles geralmente surgem como tumores únicos que não regridem. Os sintomas cardíacos do crescimento do fibroma incluem arritmias, obstrução vascular e insuficiência cardíaca⁴¹.

3.3.2 Exames de imagem

Na ecocardiografia, os fibromas cardíacos são homogêneos, mais brilhantes do que o miocárdio circundante, e podem incorporar manchas hiperintensas sugestivas de cálcio. Fibromas grandes podem ser difíceis de diferenciar do miocárdio e os pacientes podem ser diagnosticados com cardiomiopatia hipertrófica. Na TC, os fibromas aparecem como massas solitárias, intramurais e homogêneas, com atenuação de tecidos moles, que podem ser bem demarcadas ou infiltrativas, ao lado de áreas de calcificação. Eles estão comumente localizados no septo ventricular²⁴.

Na ressonância magnética cardíaca, essas lesões são isointensas em comparação ao miocárdio normal nas imagens ponderadas em T1 e são hipointensas nas imagens ponderadas em T2^{42,43}. Assim como na TC cardíaca, essas massas são tipicamente homogêneas na RM, a não ser que tenha calcificação, que pode aparecer como áreas hipointensas. O realce na imagem de perfusão não é observado na imagem com contraste à base de gadolínio, devido à pauci-vascularidade, mas na imagem tardia, o hiperrealce intenso está frequentemente presente²⁵. É provável que esse fenômeno seja atribuído à natureza colágena dessas lesões, que permite uma concentração maior de gadolínio nos fibromas após a administração de contraste^{44,45}.

3.3.3 Características macroscópicas e histologia

Os fibromas cardíacos tendem a parecer bem circunscritos e se manifestam como nódulos castanhos com aparência espiralada, não muito diferente do tecido cicatricial²⁷. São comumente encontrados nos ventrículos, tanto no septo quanto nas paredes livres. A calcificação dos fibromas é mais observada em idosos –possivelmente devido à cronicidade lesional –, o que ajuda a diferenciá-los dos rabdomiomas cardíacos. Os fibromas cardíacos em idosos também contêm mais colágeno, enquanto em pacientes mais jovens tendem a ser mais celulares. Apesar da aparência macroscópica bem circunscrita, eles tendem a se estender para o miocárdio adjacente. Esse achado não parece estar associado à recorrência⁴⁶.

3.3.4 Tratamento

A intervenção cirúrgica pode ser recomendada para pacientes sintomáticos. Pacientes com fibromas cardíacos excessivamente grandes podem precisar de transplante cardíaco⁴⁷⁻⁴⁹.

3.4 LIPOMA

Os lipomas do coração, assim como seus equivalentes extracardíacos, são neoplasias benignas formadas adipócitos maduros. São relativamente raros e geralmente esporádicos, embora tenham sido identificados casos associados à esclerose tuberosa⁵⁰.

3.4.1 Apresentação clínica

Os lipomas não causam sintomas e, por isso, são encontrados incidentalmente na ecocardiografia. Estão relacionados à idade avançada, ao aumento da massa corporal e sexo feminino. Os lipomas intracardíacos estão associados a arritmias e, menos comumente, a obstrução⁵¹.

3.4.2 Exames de Imagem

Os lipomas intracardíacos são lesões incomuns, de base ampla e hiperecoicas, que muitas vezes exigem imagens multimodais, incluindo TC e RM, para determinar as características do tecido. Cerca da metade dos lipomas cardíacos estão localizados subendocárdicos, enquanto outros estão distribuídos entre o miocárdio ou epicárdio⁵¹. A TM pode ajudar a identificar gordura com excelente especificidade⁵². Lipomas do septo atrial, por sua vez, podem ser confundidos com mixoma na ecocardiografia. Porém, essas lesões são facilmente distinguíveis na TC, uma vez que os lipomas são compostos de gordura e sua fixação e imobilidade de base ampla são identificáveis⁵³.

Na RMC, essas lesões apresentam intensidade de sinal semelhante a gordura circundante na parede torácica nas imagens ponderadas em T1 e T2^{25,51}. A alta intensidade de sinal homogênea em relação ao miocárdio nas imagens ponderadas em T1, suprimida com a aplicação de pré-pulsos de saturação de gordura, indica a presença de lipoma. Devido à sua avascularidade, essas lesões não realçam na imagem pós-contraste tardia²⁵.

3.4.3 Características macroscópicas e histologia

Os lipomas consistem em massas amareladas, bem circunscritas – geralmente encapsuladas –, que surgem com mais frequência no epicárdio atrial. Também podem ser detectados no miocárdio ou como massas baseadas no endocárdio. Histologicamente, eles contêm adipócitos maduros, embora miócitos aprisionados possam ser vistos na periferia²⁷.

3.4.4 Tratamento

Se uma massa for identificada com segurança como lipoma, a observação é o melhor caminho, considerando-se que os pacientes acometidos são assintomáticos²⁷.

3.5 HAMARTOMA DE MIÓCITOS CARDÍACOS MADUROS

O hamartoma de miócitos cardíacos maduros (HMCM) é um crescimento benigno e desorganizado de cardiomiócitos diferenciados e maduros. Ocorrem 2 vezes mais em homens do que em mulheres, e a idade média dos indivíduos afetados é de 25 anos²⁷. Relatadas pela primeira vez em 1998, essas massas tendem a estar associadas a arritmias ventriculares. Consequentemente, os pacientes podem apresentar sintomas relacionados à arritmia ou até mesmo morte súbita. Interessante mencionar que o HMCM é mais diagnosticado durante a autópsia⁵⁴.

3.5.1 Exames de imagem

Na ecocardiografia, a HMCM tende a aparecer como uma massa intracardíaca homogênea, de densidade semelhante ao miocárdio circundante e de base ampla. Podem ser confundidos com hipertrofia miocárdica assimétrica²⁷.

3.5.2 Características macroscópicas e histologia

Geralmente, os HMCMs aparecem como áreas mal circunscritas de tecido pálido ou de cor bronzeada que podem parecer uma cicatriz miocárdica. As lesões são caracterizadas por uma coleção nodular de cardiomiócitos aumentados e desorganizados. Em alguns casos, vasos sanguíneos espessados, canais vasculares e pequenas quantidades de gordura e colágeno podem ser observados no interior da lesão²⁷.

3.5.3 Tratamento

Se os pacientes afetados forem assintomáticos, eles poderão ser observados com exames de imagem e acompanhamento médico periódicos. Se as lesões causarem arritmia, obstrução ou disfunção valvar, a ressecção cirúrgica é justificada²⁷.

4. NEOPLASIAS CARDÍACAS PRIMÁRIAS MALIGNAS

4.1 SARCOMAS PLEOMÓRFICOS INDIFERENCIADOS

Os sarcomas pleomórficos indiferenciados são a malignidade cardíaca primária mais encontrada, representando cerca de 10% de todos os tumores cardíacos primários. O próprio nome envolve vários termos usados anteriormente para descrever malignidades cardíacas, incluindo sarcomas indiferenciados e histiocitoma fibroso maligno⁵⁵. Por definição, os tumores carecem de um padrão específico de diferenciação, sendo esses sarcomas comparados aos sarcomas da íntima dos grandes vasos. Os tumores que

surtem no coração, no entanto, não devem ser referidos dessa forma, devido à falta de uma íntima vascular no coração^{56,57}. A idade média de apresentação dos sarcomas pleomórficos indiferenciados é de 45 anos, sem predileção aparente por sexo²⁷.

4.1.2 Apresentação clínica

Os tumores cardíacos primários malignos podem apresentar as mesmas características inespecíficas dos tumores cardíacos primários benignos ou com manifestações de metástases sistêmicas. Um estudo envolvendo 34 pacientes com tumores cardíacos malignos primários observados durante um período de 32 anos relatou sintomas como dispneia aos esforços (79%), dor no peito (38%), tosse (21%), dispneia paroxística noturna (12%), hemoptise (12%), eventos embólicos (9%), febre (9%), síncope (6%) e ortopneia (6%)^{58,59}.

4.1.2 Exames de imagem

Os sarcomas indiferenciados aparecem como lesões intracavitárias grandes, irregulares e de baixa atenuação na TC, e podem ser não invasivos/focais ou demonstrar infiltração no miocárdio^{24,52}. O tumor também pode se manifestar como uma massa hemorrágica que substitui o pericárdio, semelhante à observada no angiossarcoma. Ao contrário dos angiossarcomas, que parecem ter predileção pelo átrio direito, os sarcomas indiferenciados são mais comumente do lado esquerdo. Considerando que outros subtipos histológicos de sarcomas – incluindo fibrossarcomas, osteossarcomas, leiomiossarcomas e lipossarcomas – são bem raros, os dados que permitem um diagnóstico confiável e não invasivo são limitados. Assim como outros sarcomas, os sarcomas pleomórficos indiferenciados aparecem isointensos nas imagens ponderadas em T1 e hiperintensos nas imagens ponderadas em T2, com um padrão heterogêneo de realce tardio pós-contraste que está relacionado à composição ultraestrutural subjacente da massa²⁵.

4.1.3 Características macroscópicas e histologia

Os sarcomas pleomórficos indiferenciados ocorrem mais no átrio esquerdo, mas podem se desenvolver em qualquer câmara. Apresentam-se tipicamente como crescimentos endocárdicos que se projetam para dentro da câmara e invadem o miocárdio adjacente e as estruturas cardíacas. Múltiplas massas podem se desenvolver²⁷. As células são geralmente atípicas e não apresentam características morfológicas específicas de diferenciação. As células podem expressar marcadores vasculares focais ou até mesmo mostrar fraca reatividade com marcadores epiteliais. A amplificação do MDM2 pode ser encontrada em um subconjunto dessas lesões^{56,57}.

4.1.4 Tratamento

Por serem raros, os tumores cardíacos primários malignos não têm uma terapia ideal definida. Nesse caso, a ressecção deve ser tentada, se viável, desde que o paciente tenha um desempenho aceitável e nenhuma doença metastática ou metastática limitada. Essa recomendação é decorrente das evidências obtidas em centros experientes no tratamento de malignidades cardíacas primárias⁵⁶.

O benefício da quimioterapia e/ou radioterapia adjuvante é desconhecido, mas esses métodos são administrados em muitos pacientes, especialmente aqueles com ressecções incompletas. As opções de tratamento devem ser discutidas com cada paciente antes de iniciar a terapia que apresenta toxicidade considerável com evidência limitada de benefício. Terapias paliativas e de suporte devem ser oferecidas. A ressecção cirúrgica completa muitas vezes pode ser complicada pela localização anatômica. Um estudo em 95 pacientes submetidos à ressecção seguida de quimioterapia relatou que a localização do tumor primário não afetou a sobrevida global⁵⁹.

Porém, em outra série, os pacientes submetidos à ressecção cirúrgica completa tiveram uma sobrevida mediana de 15 meses, em comparação com apenas 5 meses para aqueles que não foram submetidos ao procedimento. O papel da quimioterapia adjuvante pós-operatória, da radiação ou da quimio-radioterapia combinada ainda não foi estabelecido e, devido à raridade desses tumores, ensaios randomizados para avaliar o papel dessas modalidades não são viáveis. Em um estudo com pacientes que tiveram doença irressecável ou recorrência sistêmica após a ressecção inicial do tumor, apenas 4 dos 12 participantes tiveram qualquer resposta tumoral mensurável a regimes típicos de sarcoma baseados em antraciclinas, e todos morreram dentro de 33 meses do diagnóstico inicial⁵⁸.

Uma melhor compreensão dos fatores moleculares e genéticos que promovem o crescimento desses tumores resultará em melhores estratégias de tratamento. Atualmente faltam dados sobre as alterações genéticas nesses tumores⁶⁰. Terapias mais específicas e direcionadas estão se tornando disponíveis para certos sarcomas não cardíacos, incluindo agentes como trabectedina – um agente danificador de DNA que atinge especificamente células deficientes em recombinação homóloga e propriedades imunomoduladoras –; palbociclib – uma quinase 4/dependente de ciclina 6, usado no tratamento de lipossarcomas –; pazopanibe – um inibidor multialvo da tirosina quinase contra fatores de crescimento endotelial vascular, usado para não lipossarcomas –; e olaratumabe –um anticorpo monoclonal direcionado contra fator de crescimento derivado de plaquetas- α para sarcoma pleomórfico indiferenciado e lipossarcoma, em combinação com doxorubicina⁶¹⁻⁷¹.

4.2 ANGIOSSARCOMAS

Os angiossarcomas cardíacos – neoplasias malignas das células endoteliais – são as neoplasias cardíacas diferenciadas primárias mais

comuns. Afetam mais indivíduos com idade entre 40 e 50 anos, mas foram descritos em todas as faixas etárias. A etiologia dessas lesões não é conhecida, mas alterações citogenéticas complexas foram descritas em vários estudos⁷²⁻⁷³.

4.2.1 Apresentação clínica

Pacientes com angiossarcoma cardíaco apresentam dispneia, dor torácica atípica ou pleurítica, síncope, pré-síncope e fadiga. Esses sintomas podem ser secundários ao envolvimento pericárdico com derrame ou tamponamento. A citologia do líquido pericárdico foi negativa em todos os pacientes submetidos à pericardiocentese⁷⁵.

4.2.2 Exames de imagem

Os angiossarcomas cardíacos podem ser grandes no momento do diagnóstico, apresentado de 6 a 10 cm. Na ecocardiografia, aparecem como uma massa densa e irregular, além de uma neoplasia endocárdica de base ampla, imóvel, com extensão miocárdica. Angiossarcomas do átrio direito têm maior probabilidade de invadir o espaço pericárdico, sendo encontrado derrame pericárdico no momento do diagnóstico em 88% dos pacientes⁷⁵. Na TC, muitas vezes é mostrada uma massa intracavitária irregular, de baixa atenuação, envolvendo principalmente a parede livre do átrio direito^{24,76}.

O tumor pode infiltrar o miocárdio e causar obstrução ou se estender e invadir diretamente o espaço pericárdico e o pericárdio, causando espessamento pericárdico com ou sem derrame^{24,76}. Devido à natureza vascular da lesão, os angiossarcomas apresentam padrão heterogêneo de realce com contraste iodado intravenoso²⁴. Na RM, a intensidade do sinal heterogêneo em T1 e T2 é secundária à hemorragia e necrose tumoral²⁵. Considerando a vascularização do tumor, a imagem de perfusão com gadolínio na fase arterial mostra realce imediato. Na imagem pós-contraste tardia, o padrão de realce é heterogêneo devido à fibrose periférica, o que cria uma área de intensidade de sinal aumentada e regiões de hipointensidade focal associadas à necrose central^{24,76}.

4.2.3 Características macroscópicas e histologia

A grande maioria dos angiossarcomas cardíacos surge no átrio direito, geralmente na região do sulco atrioventricular. A neoplasia é infiltrativa e se estende ao miocárdio adjacente, à câmara e ao pericárdio. O envolvimento do pericárdio pode causar hemopericárdio e tamponamento. Os próprios tumores tendem a ser de cor vermelha e marrom e de aparência hemorrágica. Histologicamente, essas lesões podem ter aparência variável, sendo as células neoplásicas fusiformes, arredondadas (epitelioides) ou uma combinação delas. A suposta diferenciação vascular deve ser demonstrada morfolologicamente ou antígenoicamente²⁷.

4.2.4 Tratamento

Os angiossarcomas estão associados a um mau prognóstico – com sobrevivência média de 5 meses vs. 17 meses para todos os outros sarcomas cardíacos –, principalmente se houver doença metastática na apresentação, quando a sobrevivência pode ser medida em semanas. Evidências sugerem que quando a doença é isolada do coração, a citorredução cirúrgica pode ter alguma vantagem prognóstica^{58,75}. A terapia sistêmica para angiossarcoma cardíaco tem sido particularmente mal-sucedida, com respostas raramente relatadas. Foi relatado que angiossarcomas que surgem de fontes não cardíacas apresentam taxas de resposta razoáveis à administração de paclitaxel semanal, mas não há dados publicados até o momento sobre a eficácia no angiossarcoma cardíaco^{77,78}.

4.3 LINFOMA

Os linfomas cardíacos primários são linfomas extranodais que envolvem principalmente o coração e/ou pericárdio. Ao contrário do linfoma disseminado, os linfomas cardíacos têm envolvimento extracardíaco limitado ou nenhum envolvimento extracardíaco⁷⁹. Considera-se que essas lesões surjam dentro da rede linfática epicárdica. Embora a etiologia dos linfomas cardíacos não seja bem compreendida, um subconjunto parece estar associado ao imunocomprometimento subjacente ou à infecção pelo herpesvírus humano 8 ou pelo vírus Epstein-Barr. Os homens são duas vezes mais afetados do que as mulheres, com a maioria dos pacientes com mais de 60 anos idade²⁷.

4.3.1 Apresentação clínica

Pacientes com linfoma cardíaco geralmente apresentam sintomas sistêmicos de febre, sudorese e perda de peso. O derrame pericárdico está muitas vezes presente, juntamente com uma massa cardíaca no lado direito. A citologia do derrame pericárdico pode confirmar o diagnóstico⁷⁹.

4.3.1 Exames de imagem

A maioria das ecocardiografias mostra derrame pericárdico, muitas vezes com envolvimento do átrio e ventrículo direitos. Embora um tumor possa ser detectado pelo exame, a TC pode ser mais adequada para fins de estadiamento. Nela, os achados são relativamente inespecíficos. Derrames pericárdicos, por sua vez, são comuns e podem ser o único achado que aponta para o diagnóstico²⁴.

Na RM, os achados podem ser inespecíficos e, no momento em que a lesão se manifesta clinicamente, podem mostrar uma grande massa com extensa infiltração miocárdica. Os linfomas cardíacos são homogêneos e isointensos nas imagens ponderadas em T1 e T2, e há captação mínima de contraste de gadolínio na perfusão e atraso na imagem. Na imagem PET, essas lesões tendem a ser hipermetabólicas²⁵.

4.3.2 Características macroscópicas e histologia

Os linfomas cardíacos primários surgem no átrio direito ou próximo a ele. Tendem a seguir os vasos linfáticos cardíacos, tornando o epicárdio um local comum de envolvimento, enquanto as válvulas – que têm drenagem linfática escassa – são normalmente poupadas. Esses linfomas se manifestam como massas coalescentes branco-acinzentadas que se estendem pela superfície do coração e podem atingir até o miocárdio. Os achados histológicos variam de acordo com o diagnóstico. O linfoma difuso de grandes células B é o subtipo mais comum, embora linfoma de Burkitt, linfoma de células B de baixo grau e linfoma de células T também tenham sido descritos²⁷.

4.3.3 Tratamento

Os linfomas cardíacos primários são extremamente raros. Linfoma mediastinal ou sistêmico com envolvimento secundário do coração por extensão direta ou disseminação hematogênica são mais observados. O tratamento depende do diagnóstico preciso e da avaliação do subtipo específico de linfoma. A maioria dos pacientes apresenta linfomas difusos de grandes células B, geralmente expressando CD20⁸⁰. As opções de tratamento para esse subtipo incluem tratamento com anticorpo monoclonal rituximabe, juntamente com um regime de 4 medicamentos quimioterápicos – ciclofosfamida, doxorubicina, prednisona e vincristina^{81,82}.

Outros subtipos raros – como o linfoma de Burkitt ou de células T – também foram relatados, e terapias específicas direcionadas a esses tumores estão indicadas. O prognóstico associado aos linfomas cardíacos é ruim, mas sua raridade impede quaisquer informações conclusivas. Considerando que o paciente tenha desempenho e função orgânica adequados, o tratamento deve ser análogo ao tratamento de linfomas sistêmicos histologicamente semelhantes^{81,82}.

5. TUMORES NÃO NEOPLÁSICOS

5.1 FIBROELASTOMA PAPILAR

Os fibroelastomas papilares são crescimentos endocárdicos papilares benignos, que constituem o tipo de tumor mais comum a ser excisado do coração, devido aos avanços nas técnicas de imagem que permitem sua detecção rápida. Também são a massa valvar mais comum. Homens e mulheres são igualmente afetados, com mais frequência a partir dos 70 anos de idade. Sua etiologia não é clara. O fato de serem crescimentos reativos, processos hamartomatosos ou lesões neoplásicas permanece desconhecido⁹.

Sua propensão para se desenvolver em superfícies endocárdicas danificadas –válvulas reumáticas, perto de locais de colocação de eléctrodos ou na via de saída do ventrículo esquerdo na cardiomiopatia hipertrófica – parece apoiar que se tratam de crescimentos reativos. Também são

morfologicamente semelhantes às excrescências de Lambl, mas não apresentam ramificações complexas e ocorrem exclusivamente nas superfícies de fechamento valvar⁹.

5.1.1 Apresentação clínica

Em 2 séries retrospectivas e uma meta-análise, os eventos neurológicos – ataque isquêmico transitório ou acidente vascular cerebral – foram o sintoma de apresentação mais comum, afetando cerca de 30% dos pacientes com fibroelastomas papilares. Dor torácica, infarto do miocárdio, embolização sistêmica e síncope também foram observados nesses pacientes. Sua presença de foi um achado clínico incidental em até um terço dos acometidos^{9,79,83}.

5.1.2 Exames de imagem

Embora o fibroelastoma papilar possa ser visualizado por TC e RM, a ecocardiografia continua sendo a principal modalidade de imagem para essas massas altamente móveis. Na ecocardiografia, eles são na maioria pedunculados (94%) e demonstram mobilidade independente, com padrão pontilhado homogêneo e pontilhado característico nas bordas. Essas características são melhor visualizadas em alta resolução ou no modo zoom no ecocardiograma. Na TC e na RM, foram descritos a montante ou a jusante das válvulas, mas também podem ser encontrados em outras superfícies endoteliais⁸⁴.

5.1.3 Características macroscópicas e histologia

Os fibroelastomas papilares podem se desenvolver como lesões únicas, isoladas ou multifocais. Os crescimentos tendem a ser brancos e de formato redondo, com arquitetura papilar muitas vezes não evidente, a menos que estejam em meio aquoso. As lesões variam em tamanho de 2 mm a 5 cm, com os tumores maiores frequentemente exibindo calcificação e esteiras fibróticas das folhas papilares. Microscopicamente, consistem em frondes revestidas por endocárdio com um núcleo colágeno avascular, contendo mucopolissacarídeo e elastina²⁷.

5.1.4 Tratamento

Considerando que o crescimento de fibroelastomas papilares está associado ao acidente vascular cerebral, o tratamento cirúrgico por abordagem robótica ou esternotomia tradicional deve ser considerado⁸⁵. Porém, essa estratégia deve ser tentada apenas em centros onde o uso de técnicas de preservação de válvulas possa ser previsto em mais de 95% das vezes⁹.

5.2 HIPERTROFIA LIPOMATOSA DO SEPTO ATRIAL

A hipertrofia lipomatosa do septo atrial (HLSA) é uma mistura não encapsulada de gordura madura, gordura imatura e cardiomiócitos

aprisionados. Geralmente, os depósitos de gordura no septo atrial que excedem 1,5 cm são considerados dentro do espectro dessa doença. Sua etiologia precisa não é conhecida, mas considera-se que seja causada por gordura aprisionada durante a septação atrial. Enquanto a maioria dos estudos mostra associação com obesidade, a HLSA foi descrita em pacientes sem obesidade. Um subconjunto de casos de hipertrofia lipomatosa pode, na realidade, ser lipomas, um processo neoplásico benigno⁸⁶.

5.2.1 Apresentação clínica

A HLSA está associada à idade avançada, aumento da massa corporal e sexo feminino. É frequentemente um achado incidental na ecocardiografia. Assim como os lipomas, raramente está relacionada a sintomas, que, quando presentes, se manifestam sob a forma de arritmias ou sintomas compressivos⁸⁷.

5.2.2 Exames de imagem

Comumente observada na ecocardiografia como espessamento do septo atrial superior a 2 cm na dimensão transversal, a HLSA é caracterizada pelo espessamento do limbo da fossa oval, poupando a válvula, transmitindo uma aparência de haltere do septo atrial⁸⁸⁻⁹⁰. Na TC, aparece em forma de cunha ou mostra espessamento septal difuso, enquanto na RM, os achados são semelhantes aos observados nos lipomas²⁴.

5.2.3 Características macroscópicas e histologia

O espessamento septal na hipertrofia lipomatosa geralmente é limitado ao limbo da fossa oval. Em alguns casos, a lesão pode se tornar tão grande que pode obstruir o retorno venoso da veia cava. Histologicamente, a lesão não encapsulada contém gordura madura, gordura imatura e miócitos atriais. A gordura marrom não deve ser confundida com lipoblastos de lipossarcoma^{91,92}.

5.2.4 Tratamento

Geralmente, nenhum tratamento é necessário, a menos que o paciente apresente sintomas relacionados ao crescimento, caso em que a ressecção cirúrgica e a reconstrução septal podem ser consideradas. É necessário, no entanto, ter cuidado para diferenciar essa entidade de lesões mais graves, como linfomas ou sarcomas⁹³.

5.3 TROMBOS – TUMOR AMORFO CALCIFICADO

Os trombos estão entre as massas cardíacas mais comuns, consistindo em quantidades variáveis de eritrócitos, fibrina e plaquetas, que podem estar aderidas à superfície endocárdica ou flutuar livremente na cavidade. O crescimento do trombo é causado por vários fatores, como estase, hipercoagulabilidade e lesão endocárdica. São encontrados no contexto de doença cardíaca estrutural ou quando estão presentes

dispositivos intracardíacos. Podem apresentar áreas de calcificação e degenerar com o tempo. Quando a calcificação é proeminente, são chamados de tumores amorfos calcificados⁹⁴.

5.3.1 Apresentação clínica

A presença de trombo é considerada em pacientes que apresentam eventos embólicos neurológicos ou periféricos. A fibrilação atrial é aparente nesses pacientes, particularmente naqueles com trombos atriais⁹⁵.

5.3.2 Exames de imagem

Os trombos aparecem como massas circunscritas, não infiltrantes e sem realce nos exames de imagem. Na ecocardiografia, podem ser vistos como massas densas com componentes móveis, muitas vezes em áreas de baixo fluxo –caracterizadas por contraste ecocardiográfico espontâneo –, como átrio esquerdo ou apêndice atrial esquerdo, e no contexto de aneurisma de ventrículo esquerdo. Na TC com contraste, os trombos aparecem como um defeito de enchimento dentro da câmara cardíaca, que permanece na imagem pós-contraste tardia, enquanto na RM, as características do sinal ponderado em T1 e T2 dependem da idade do trombo e podem variar desde sinal de baixa intensidade em lesões crônicas até intensidade de sinal intermediário em lesões agudas^{25,96}. Raramente, trombos crônicos podem apresentar realce periférico secundário a alterações fibróticas periféricas²⁵.

5.3.3 Características macroscópicas e histologia

Macroscopicamente, os trombos têm aparência variada, principalmente devido à sua cronicidade. As áreas recém-desenvolvidas e não organizadas apresentam coloração marrom-avermelhada, enquanto as áreas mais crônicas tendem a ser branco-acinzentadas. Histologicamente, as áreas não organizadas contêm glóbulos vermelhos em camadas, fibrina e plaquetas. Os tumores amorfos calcificados contêm abundante material basofílico amorfo, causado pela degeneração do cálcio, análogo ao material grumoso, que, às vezes, pode ser observado com calcificação do anel mitral amolecida centralmente⁴.

5.3.4 Tratamento

A anticoagulação é terapia de primeira linha para o tratamento de trombos. No entanto, a sua utilidade em lesões organizadas – como o tumor amorfo calcificado – é provavelmente menor⁴.

5.4 CORPO ESTRANHO

Corpos estranhos podem se manifestar como massas cardíacas. Eles são tipicamente de natureza iatrogênica – como, por exemplo, filtros de veia cava inferior, eletrodos de marca-passo, gossipibomas, fios-guia – ou traumáticos, incluindo balas ou outros projéteis⁹⁷.

5.4.1 Apresentação clínica

A apresentação clínica do corpo estranho pode ser altamente variável entre diferentes indivíduos, desde incidental e assintomático até altamente sintomático com dor, perfuração ou obstrução de vasos ou da câmara cardíaca⁹⁷.

5.4.2 Exames de imagem, características macroscópicas e histologia

A maioria dos corpos estranhos pode ser reconhecida macroscopicamente. Porém, a reação do organismo a esses objetos – como crescimento de tecido cicatricial, abscesso, granuloma ou trombo – pode aumentar o tamanho e obscurecer a geometria e a forma do objeto, dificultando o reconhecimento apenas pela imagem. Além disso, alguns objetos podem degenerar e ficar tão envoltos em tecido fibroinflamatório que a histologia é necessária para diagnosticar com precisão o corpo estranho⁹⁸.

5.4.3 Tratamento

As estratégias de tratamento para massas cardíacas de corpo estranho dependem dos sintomas e da possibilidade de a massa cardíaca causar problemas de saúde e bem-estar a longo prazo. A remoção cirúrgica é frequentemente considerada nesses pacientes⁹⁸.

REFERÊNCIAS

1. Castello J, Silvey G. Characterization and management of cardiac tumors. *Semin Cardiothorac Vasc Anesth.* 2010;14:6–20.
2. Patel J, Sheppard M. Pathological study of primary cardiac and pericardial tumors in a specialist UK centre: surgical and autopsy series. *Cardiovasc Pathol.* 2010;19:343–352.
3. Grebenc ML, Rosado de Christenson ML, Burke AP, Green CE, Glavin JR. Primary cardiac and pericardial neoplasms: radiologic-pathologic correlation. *Radiographics.* 2000;20:1073–1103.
4. Roberts WC. Primary and secondary neoplasms of the heart. *Am J Cardiol.* 1997;80:671–682.
5. Burke AP, Cowan D, Virmani R. Primary sarcomas of the heart. *Cancer.* 1992;69:387.
6. Zhang PJ, Brooks JS, Goldblum JR, Yoder B, Seethala R, Pawel B, Gorman JH, Gorman RC, Huang JH, Acker M, et al. Primary cardiac sarcomas: a clinicopathologic analysis of a series with follow-up information in 17 patients and emphasis on long-term survival. *Hum Pathol.* 2008;39:1385.
7. Ikeda H, Nakamura S, Nishimaki H, Masuda K, Takeo T, Kasai K, Ohashi T, Sakamoto N, Wakida Y, Itoh G. Primary lymphoma of the heart: case report and literature review. *Pathol Int.* 2004;54:187.

8. Miller DV, Tazelaar HD. Cardiovascular pseudoneoplasms. *Arch Pathol Lab Med.* 2010;134:362.
9. Tamin SS, et al. Prognostic and bioepidemiologic implications of papillary fibroelastomas. *J Am Coll Cardiol.* 2015;65(23):2420-2429.
10. Pinede L, Duhaut P, Loire R. Clinical presentation of left atrial cardiac myxoma. A series of 112 consecutive cases. *Medicine (Baltimore).* 2001;80(3):159-172.
11. Jain D, Maleszewski JJ, Halushka MK. Benign cardiac tumors and tumorlike conditions. *Ann Diagn Pathol.* 2010;14(3):215-230.
12. Correa R, Salpea P, Stratakis CA. Carney complex: an update. *Eur J Endocrinol.* 2015;173(4):M85-M97.
13. Burke AP, Virmani R. Cardiac myxoma. A clinicopathologic study. *Am J Clin Pathol.* 1993;100(6):671-680.
14. Seino Y, Ikeda U, Shimada K. Increased expression of interleukin 6 mRNA in cardiac myxomas. *Br Heart J.* 1993;69(6):565-567.
15. Centofanti P, et al. Primary cardiac tumors: early and late results of surgical treatment in 91 patients. *Ann Thorac Surg.* 1999;68(4):1236-1241.
16. Lee VH, Connolly HM, Brown RD Jr. Central nervous system manifestations of cardiac myxoma. *Arch Neurol.* 2007;64(8):1115-1120.
17. Keeling IM, et al. Cardiac myxomas: 24 years of experience in 49 patients. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2002;22(6):971-977.
18. Jain S, Maleszewski JJ, Stephenson CR, Klarich KW. Current diagnosis and management of cardiac myxomas. *Expert Rev Cardiovasc Ther.* 2015;13(4):369-375.
19. Maleszewski JJ, et al. PRKAR1A in the development of cardiac myxoma: a study of 110 cases including isolated and syndromic tumors. *Am J Surg Pathol.* 2014;38(8):1079-1087.
20. Kirkpatrick JN, et al. Differential diagnosis of cardiac masses using contrast echocardiographic perfusion imaging. *J Am Coll Cardiol.* 2004;43(8):1412-1419.
21. Reeder GS, Khandheria BK, Seward JB, Tajik AJ. Transesophageal echocardiography and cardiac masses. *Mayo Clin Proc.* 1991;66(11):1101-1109.
22. Mehmood F, et al. Live three-dimensional transthoracic echocardiographic assessment of left atrial tumors. *Echocardiography.* 2005;22(2):137-143.
23. Rodriguez FJ, et al. Embolic atrial myxoma with neoplastic aneurysm formation and haemorrhage: a diagnostic challenge. *Neuropathol Appl Neurobiol.* 2006;32(2):213-216.

24. Anavekar NS, et al. Computed tomography of cardiac pseudotumors and neoplasms. *Radiol Clin North Am.* 2010;48(4):799-816.
25. Motwani M, et al. MR imaging of cardiac tumors and masses: a review of methods and clinical applications. *Radiology.* 2013;268(1):26-43.
26. Basso C, Valente M, Poletti A, Casarotto D, Thiene G. Surgical pathology of primary cardiac and pericardial tumors. *Eur J Cardiothorac Surg.* 1997;12(5):730-737.
27. International Agency for Research on Cancer. WHO Classification of Tumours of the Lung, Pleura, Thymus and Heart. 4th ed. World Health Organization; 2015.
28. Burke A, Tavora FR, Maleszewski JJ, Frazier AA. Tumors of the Heart and Great Vessels. Vol 22. American Registry of Pathology; 2015.
29. Garatti A, et al. Surgical excision of cardiac myxomas: twenty years experience at a single institution. *Ann Thorac Surg.* 2012;93(3):825-831.
30. Tworetzky W, et al. Association between cardiac tumors and tuberous sclerosis in the fetus and neonate. *Am J Cardiol.* 2003;92(4):487-489.
31. Kocabas A, et al. Cardiac rhabdomyomas associated with tuberous sclerosis complex in 11 children: presentation to outcome. *Pediatr Hematol Oncol.* 2013;30(1):71-79.
32. Beghetti M, et al. Pediatric primary benign cardiac tumors: a 15-year review. *Am Heart J.* 1997;134(6):1107-1114.
33. Bosi G, Lintermans JP, Pellegrino PA, Svaluto-Moreolo G, Vliers A. The natural history of cardiac rhabdomyoma with and without tuberous sclerosis. *Acta Paediatr.* 1996;85(8):928-931.
34. Atalay S, et al. Fetal and neonatal cardiac rhabdomyomas: clinical presentation, outcome and association with tuberous sclerosis complex. *Turk J Pediatr.* 2010;52(5):481-487.
35. Kiaffas MG, Powell AJ, Geva T. Magnetic resonance imaging evaluation of cardiac tumor characteristics in infants and children. *Am J Cardiol.* 2002;89(10):1229-1233.
36. Fieno DS, et al. Cardiovascular magnetic resonance of primary tumors of the heart: a review. *J Cardiovasc Magn Reson.* 2006;8(6):839-853.
37. Burke AP, Virmani R. Cardiac rhabdomyoma: a clinicopathologic study. *Mod Pathol.* 1991;4(1):70-74.
38. Stiller B, et al. Primary cardiac tumours: when is surgery necessary? *Eur J Cardiothorac Surg.* 2001;20(5):1002-1006.
39. Hoshal SG, Samuel BP, Schneider JR, Mammen L, Vettukattil JJ. Regression of massive cardiac rhabdomyoma on everolimus therapy. *Pediatr Int.* 2016;58(4):397-399.

40. Choudhry S, Nguyen HH, Anwar S. Rapid resolution of cardiac rhabdomyomas following everolimus therapy. *BMJ Case Rep.* 2015. doi: 10.1136/bcr-2015-212946.
41. ElBardissi AW, et al. Analysis of benign ventricular tumors: long-term outcome after resection. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2008;135(5):1061-1068.
42. Hoffmann U, et al. Usefulness of magnetic resonance imaging of cardiac and paracardiac masses. *Am J Cardiol.* 2003;92(7):890-895.
43. Luna A, Ribes R, Caro P, Vida J, Erasmus JJ. Evaluation of cardiac tumors with magnetic resonance imaging. *Eur Radiol.* 2005;15(7):1446-1455.
44. O'Donnell DH, et al. Cardiac tumors: optimal cardiac MR sequences and spectrum of imaging appearances. *AJR Am J Roentgenol.* 2009;193(2):377-387.
45. Sparrow PJ, Kurian JB, Jones TR, Sivananthan MU. MR imaging of cardiac tumors. *Radiographics.* 2005;25(5):1255-1276.
46. Cho JM, et al. Surgical resection of ventricular cardiac fibromas: early and late results. *Ann Thorac Surg.* 2003;76(6):1929-1934.
47. Valente M, et al. Cardiac fibroma and heart transplantation. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1993;106(6):1208-1212.
48. Bapat VN, et al. Right-ventricular fibroma presenting as tricuspid stenosis — a case report. *Thorac Cardiovasc Surg.* 1996;44(3):152-154.
49. Burke AP, Rosado-de-Christenson M, Templeton PA, Virmani R. Cardiac fibroma: clinicopathologic correlates and surgical treatment. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1994;108(5):862-870.
50. Winterkorn EB, Dodd JD, Inglessis I, Holmvang G, Thiele EA. Tuberous sclerosis complex and myocardial fat-containing lesions: a report of four cases. *Clin Genet.* 2007;71(5):371-373.
51. Hananouchi GI, Goff WB II. Cardiac lipoma: six-year follow-up with MRI characteristics, and a review of the literature. *Magn Reson Imaging.* 1990;8(6):825-828.
52. Araoz PA, Eklund HE, Welch TJ, Breen JF. CT and MR imaging of primary cardiac malignancies. *Radiographics.* 1999;19:1421-1434.
53. Mousseaux E, et al. MR tissue characterization of a right atrial mass: diagnosis of a lipoma. *J Comput Assist Tomogr.* 1992;16:148-151.
54. Martinez Quesada M, Trujillo Berraquero F, Almendro Delia M, Hidalgo Urbano R, Cruz Fernandez JM. Cardiac hamartoma. Case report and literature review. *Rev Esp Cardiol.* 2005;58:450-452.
55. Sebenik M, Ricci A Jr, DiPasquale B, Mody K, Pytel P, Jee K, et al. Undifferentiated intimal sarcoma of large systemic blood vessels: report of 14

cases with immunohistochemical profile and review of the literature. *Am J Surg Pathol*. 2005 Sep;29(9):1184–93.

56. Neville A, Collin F, Bruneval P, Parrens M, Thivolet F, Gomez-Brouchet A, et al. Intimal sarcoma is the most frequent primary cardiac sarcoma: clinicopathologic and molecular retrospective analysis of 100 primary cardiac sarcomas. *Am J Surg Pathol*. 2014 Apr;38(4):461–9.

57. Maleszewski JJ, Tavora F, Burke AP. Do “intimal” sarcomas of the heart exist? *Am J Surg Pathol*. 2014 Aug;38(8):1158–9.

58. Simpson L, Kumar SK, Okuno SH, Schaff HV, Porrata LF, Buckner JC, et al. Malignant primary cardiac tumors: review of a single institution experience. *Cancer*. 2008 Jun 1;112(11):2440–6.

59. Ramlawi B, Leja MJ, Abu Saleh WK, Al Jabbari O, Benjamin R, Ravi V, et al. Surgical treatment of primary cardiac sarcomas: review of a single-institution experience. *Ann Thorac Surg*. 2016 Feb;101(2):698–702.

60. Orlandi A, Ferlosio A, Roselli M, Chiariello L, Spagnoli LG. Cardiac sarcomas: an update. *J Thorac Oncol*. 2010 Dec;5(12 Suppl 4):S1483–9.

61. Ando M. Medication therapy for soft tissue sarcoma (current status and future perspective) [Japanese]. *Gan To Kagaku Ryoho*. 2016 Jan;43(1):27–32.

62. Dickson MA, Tap WD, Keohan ML, D’Angelo SP, Gounder MM, Antonescu CR, et al. Phase II trial of the CDK4 inhibitor PD0332991 in patients with advanced CDK4-amplified well-differentiated or dedifferentiated liposarcoma. *J Clin Oncol*. 2013 Dec 1;31(16):2024–8.

63. Clark AS, Karasic TB, DeMichele A, Vaughn DJ, O’Hara M, Perini R, et al. Palbociclib (PD0332991) - a selective and potent cyclin-dependent kinase inhibitor: a review of pharmacodynamics and clinical development. *JAMA Oncol*. 2016 Feb;2(2):253–60.

64. VanArsdale T, Boshoff C, Arndt KT, Abraham RT. Molecular pathways: targeting the cyclin D-CDK4/6 axis for cancer treatment. *Clin Cancer Res*. 2015 Jun 1;21(11):2905–10.

65. Kollar A, Benson C. Current Options for Soft Tissue Sarcoma in Adults and Adolescents. In: Linch M, Woll PJ, editors. *Personalized Treatment of Soft Tissue Sarcomas* [Internet]. Springer International Publishing; 2018 [cited 2023 Nov 28]. p. 167–80.

66. van der Graaf WTA. Olaratumab in soft-tissue sarcomas. *Lancet*. 2016 Aug 6;388(10043):442–4.

67. Judson I, van der Graaf WTA. Sarcoma: olaratumab — really a breakthrough for soft-tissue sarcomas? *Nat Rev Clin Oncol*. 2016 Sep;13(9):534–6.

68. Tap WD, Jones RL, Van Tine BA, Chmielowski B, Elias AD, Adkins D, et al. Olaratumab and doxorubicin versus doxorubicin alone for treatment of soft-tissue sarcoma: an open-label phase 1b and randomised phase 2 trial. *Lancet*. 2016 Aug 6;388(10043):488–97.
69. van der Graaf WTA, Blay J-Y, Chawla SP, Kim D-W, Bui-Nguyen B, Casali PG, et al. Pazopanib for metastatic soft-tissue sarcoma (PALETTE): a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet*. 2012 May 5;379(9829):1879–86.
70. Brodowicz T. Trabectedin in soft tissue sarcomas. *Future Oncol*. 2014 Nov;10(16):2569–82.
71. D’Incalci M. Trabectedin mechanism of action: what’s new? *Future Oncol*. 2013 Jan;9(1):5–10.
72. Leduc C, Jenkins SM, Sukov WR, Rustin JG, Maleszewski JJ. Cardiac angiosarcoma: histopathologic, immunohistochemical, and cytogenetic analysis of 10 cases. *Hum Pathol*. 2016 Aug;60:199–207.
73. Zu Y, Froelich J, Trapp M, Whitmore C, Ewertz M, Mahoney J, et al. Chromosomal abnormalities and p53 gene mutation in a cardiac angiosarcoma. *Appl Immunohistochem Mol Morphol*. 2001 Mar;9(1):24–8.
74. Schuborg C, Dunst J, Füzesi L, Hiddemann W, Buechner T. Cytogenetic analysis of four angiosarcomas from deep and superficial soft tissue. *Cancer Genet Cytogenet*. 1998 Jul 1;103(1):52–6.
75. Kupsky DF, Newman DB, Kumar G, Maleszewski JJ, Edwards WD, Klarich KW. Echocardiographic features of cardiac angiosarcomas: the Mayo Clinic Experience (1976–2013). *Echocardiography*. 2016 Feb;33(2):186–92.
76. Bruna J, Lozano M, Chevrier S, Corcos O, Lockwood M. Primary heart angiosarcoma detected by computed tomography and magnetic resonance imaging. *Eur Radiol*. 1998;8(1):66–8.
77. Penel N, Bui BN, Bay JO, Cupissol D, Ray-Coquard I, Piperno-Neumann S, et al. Phase II trial of weekly paclitaxel for unresectable angiosarcoma: the ANGIOTAX Study. *J Clin Oncol*. 2008 Nov 10;26(32):5269–74.
78. Byeon S, Shin SH, Hong J, Seo Y, Koom WS, Kim Y, et al. A Korean single-center, real-world, retrospective study of first-line weekly paclitaxel in patients with metastatic angiosarcoma. *Clin Sarcoma Res*. 2016 Aug 9;6:8.
79. Gowda RM, Khan IA. Clinical perspectives of primary cardiac lymphoma. *Angiology*. 2003 Dec;54(6):599–604.
80. Ikeda H, Nakamura S, Nishimaki H, Masuda K, Takeo T, Aoyagi S, et al. Primary lymphoma of the heart: case report and literature review. *Pathol Int*. 2004 Mar;54(3):187–95.

81. Nakagawa Y, Ikeda U, Hirooka Y, Arai T, Shimada K. Successful treatment of primary cardiac lymphoma with monoclonal CD20 antibody (rituximab). *Circ J*. 2004 Feb;68(2):172–3.
82. Rolla G, Benech A, Jovanovich S, Palatnik M, Scola R. Primary lymphoma of the heart. A case report and review of the literature. *Leuk Res*. 2002 Feb;26(2):117–20.
83. Sun JP, Asher CR, Yang XS, Cheng GG, Scalia GM, Massed AG, et al. Clinical and echocardiographic characteristics of papillary fibroelastomas: a retrospective and prospective study in 162 patients. *Circulation*. 2001 Jun 5;103(22):2687–93.
84. Klarich KW, Enriquez-Sarano M, Gura GM, Edwards WD, Tajik AJ, Seward JB. Papillary fibroelastoma: echocardiographic characteristics for diagnosis and pathologic correlation. *J Am Coll Cardiol*. 1997 Sep;30(3):784–90.
85. Ngaage DL, Mullany CJ, Daly RC, Dearani JA, Edwards WD, Tazelaar HD, et al. Surgical treatment of cardiac papillary fibroelastoma: a single center experience with eighty-eight patients. *Ann Thorac Surg*. 2005 Nov;80(5):1712–8.
86. Burke AP, Litovsky S, Virmani R. Lipomatous hypertrophy of the atrial septum presenting as a right atrial mass. *Am J Surg Pathol*. 1996 Jun;20(6):678–85.
87. Cale R, Goda A, Vittori G, Bevilacqua S, Picchio FM. Lipomatous hypertrophy of the interatrial septum: report of two cases where histological examination and surgical intervention were unavoidable. *Eur J Echocardiogr*. 2009 Dec;10(8):876–9.
88. Nadra I, Dawson D, Schmitz SA, Punjabi PP, Nihoyannopoulos P. Lipomatous hypertrophy of the interatrial septum: a commonly misdiagnosed mass often leading to unnecessary cardiac surgery. *Heart*. 2004 Apr;90(4):e66.
89. Pochis WT, Saeian K, Sagar KB. Usefulness of transesophageal echocardiography in diagnosing lipomatous hypertrophy of the atrial septum with comparison to transthoracic echocardiography. *Am J Cardiol*. 1992 Aug 1;70(3):396–8.
90. Basu S, Nikitin NP, Ghuran AV, Tchrakian N, Dubrey SW. Lipomatous hypertrophy of the interatrial septum. *Cardiovasc Surg*. 1994 Jun;2(3):229–31.
91. McNamara RF, Taylor AE, Panner BJ. Superior vena caval obstruction by lipomatous hypertrophy of the right atrium. *Clin Cardiol*. 1987 Nov;10(11):609–10.

92. Cheezum MK, Jezior MR, Carbonaro S, Villines TC. Lipomatous hypertrophy presenting as superior vena cava syndrome. *J Cardiovasc Comput Tomogr*. 2014 Jul-Aug;8(4):250–1.
93. Breuer M, Wippermann J, Franke U, Wahlers T. Lipomatous hypertrophy of the interatrial septum and upper right atrial inflow obstruction. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2002 Dec;22(6):1023–5.
94. Reynolds C, Tazelaar HD, Edwards WD. Calcified amorphous tumor of the heart (cardiac CAT). *Hum Pathol*. 1997 Jun;28(6):601–6.
95. Stoddard MF. Risk of thromboembolism in acute atrial fibrillation or atrial flutter. *Echocardiography*. 2000 May;17(4):393–405.
96. Paydarfar D, Krieger D, Dib N, Blair RH, Pastore JO, Stetz JJ, et al. In vivo magnetic resonance imaging and surgical histopathology of intracardiac masses: distinct features of subacute thrombi. *Cardiology*. 2001;95(1):40–7.
97. Illman JE, Shroff GR, Bui-Griffith JH. Multimodality imaging of foreign bodies in and around the heart. *Future Cardiol*. 2016 May;12(3):351–71.
98. Bois MC, Bois JP, Mankad SV, Young PM, Maleszewski JJ. Retained surgical sponge. *Cardiovasc Pathol*. 2017 Mar-Apr;27:43–4.

CAPÍTULO 21

FATORES DE RISCO COMUNS E TRATAMENTOS EMERGENTES PARA CASOS DE DOENÇAS CARDIOVASCULARES E CÂNCER

Andrews Gustavo de Carvalho Bernardes;
Carlos Alberto Rocha Wollmann;
Claudina Mendes Horevicht;
Indiorany Augusto Barbosa dos Santos Ferreira;
José Carlos Figueredo;
Maira Duarte Ferreira;
Marcelo Canêjo Sá;
Paula de Mendonça Senra;
Priscila Iamusa Siqueira Crepaldi.

RESUMO

Doenças cardiovasculares e câncer representam duas das principais causas de morbidade e mortalidade em todo o mundo, e evidências crescentes sugerem uma interação complexa entre essas condições. Enquanto tradicionalmente consideradas como entidades distintas, estudos têm destacado uma sobreposição significativa de fatores de risco, mecanismos patogênicos e até mesmo terapias entre as duas doenças. Ambas condições compartilham fatores de risco comuns, como tabagismo, dieta inadequada, obesidade, falta de exercício físico e exposição a toxinas ambientais, contribuindo para seu desenvolvimento. Além disso, há uma crescente compreensão dos mecanismos moleculares subjacentes que conectam as duas condições, incluindo inflamação crônica, estresse oxidativo, disfunção endotelial e alterações no metabolismo lipídico. A interação entre doenças cardiovasculares e câncer não se limita apenas aos fatores de risco compartilhados e aos mecanismos patogênicos comuns. Pacientes com câncer têm um risco aumentado de desenvolver complicações cardiovasculares devido a efeitos colaterais de tratamentos como quimioterapia e radioterapia, enquanto pacientes com doenças cardiovasculares têm um risco aumentado de desenvolver certos tipos de câncer devido a inflamação crônica e disfunção imunológica. O reconhecimento da interação entre doenças cardiovasculares e câncer tem implicações significativas para a prevenção, diagnóstico e tratamento dessas condições. Abordagens integradas de cuidados de saúde que consideram as inter-relações entre doenças cardiovasculares e câncer podem levar a estratégias mais eficazes de prevenção e tratamento, melhorando assim os

resultados clínicos e a qualidade de vida dos pacientes afetados por essas condições interligadas.

Palavras-chave: Doenças cardiovasculares. Neoplasias. Biomarcadores tumorais. Biomarcadores cardiovasculares. Quimioterapia

1. ASPECTOS GERAIS

As doenças cardíacas e o câncer são as duas principais causas de morbidade e mortalidade em todo o mundo, gerando um conjunto crescente de evidências que demonstram a importância de compreender a relação entre essas entidades patológicas¹⁻³. Em 2019, ocorreram mais de 1,5 milhões de novos casos de câncer e mais de 600 mil mortes somente nos Estados Unidos⁴. No entanto, os avanços no rastreamento e as melhores abordagens de tratamento levaram a um aumento na sobrevivência ao câncer, com a taxa global de mortalidade registrando uma redução de 27% desde 1991⁴⁻⁵. Atualmente, existem mais de 16 milhões de sobreviventes de câncer nos Estados Unidos⁵. Conforme as taxas de sobrevivência continuam a melhorar, a associação entre os tratamentos do câncer e o desenvolvimento de complicações cardiovasculares devido à potencial toxicidade off-label é cada vez mais evidente^{2,3}.

Em mulheres pós-menopáusicas com câncer de mama em fase inicial, a doença cardiovascular (DCV) já ultrapassou o câncer como principal causa de mortalidade⁶. Além disso, nas populações mais idosas – em que o câncer é mais prevalente – as DCV comórbidas e os fatores de risco podem afetar a forma como o câncer pode ser tratado sem complicar ainda mais a saúde dos pacientes. A cardio-oncologia emergiu como uma nova subespecialidade da medicina, que proporciona uma abordagem multidisciplinar, reunindo oncologistas, cardiologistas e prestadores de cuidados à saúde, encarregados de otimizar a saúde cardiovascular de pacientes expostos a terapias oncológicas potencialmente cardioprotóxicas^{7,8}.

2. FATORES DE RISCO COMPARTILHADOS ENTRE DCV E CÂNCER

Os fatores de risco para DCV incluem idade, sexo, predisposição genética, alimentação pouco saudável, obesidade, sedentarismo, tabagismo, hipertensão arterial, hiperlipidemia e diabetes mellitus, entre outros. Os mesmos fatores de risco para a DCV são considerados fatores de risco para o câncer. Cada um tem uma contribuição relativamente pequena para o desenvolvimento da doença, mas a combinação de vários aumenta a incidência⁹⁻¹¹.

O envelhecimento está associado à disfunção de órgãos e sistemas, devido à fadiga e danos nos tecidos, assim como a vários fatores de risco e estressores que se acumulam ao longo do tempo. A disfunção do sistema imunológico que pode ocorrer com o envelhecimento resulta em uma resposta diminuída a diferentes patógenos e no desenvolvimento de um processo inflamatório crônico. A inflamação, especialmente em idosos,

contribui para o surgimento de múltiplas condições mórbidas, como DCV, câncer e Alzheimer, entre outras doenças crônicas. Todas essas condições mórbidas que contribuem para a inflamação, por sua vez, deterioram ainda mais a doença subjacente, levando a um ciclo vicioso¹².

Pode existir predisposição genética em que a DCV e certos tipos de câncer afetam vários membros de uma família. Por isso, um histórico familiar detalhado que possa direcionar estudos genéticos, entre outros, é de extrema importância. Estudos de associação ampla do genoma demonstraram que tanto a DCV como o câncer apresentam numerosas variações genéticas, mas apenas algumas são comuns em ambas as doenças. Como regra geral, cada uma dessas variações genéticas tem uma contribuição relativamente pequena para o desenvolvimento da doença, mas uma combinação delas aumenta o risco de desenvolvimento de DCV, câncer ou ambos^{13,14}.

A hematopoiese clonal de potencial indeterminado relacionada à idade é um fenômeno comum, onde mutações somáticas se acumulam nas células do sangue ou da medula óssea. Está presente em até 20% dos indivíduos com 70 anos ou mais e associada a um risco aumentado de câncer, aterosclerose e insuficiência cardíaca (IC). Frequentemente, mutações no regulador epigenético TET2 são encontradas em células sanguíneas de indivíduos que apresentam hematopoiese clonal. Em certos casos, a hematopoiese clonal de potencial indeterminado pode ser usada na avaliação de DCV e como biomarcador de resposta a intervenções para reduzir o risco cardiovascular. Além disso, mutações em uma das proteínas de ligação do Wnt estão envolvidas no desenvolvimento da aterosclerose coronária e em certos tipos de câncer. Essa sobreposição genética entre DCV e câncer pode representar novas vias biológicas compartilhadas entre essas duas doenças^{13,14}.

Uma dieta pouco saudável está associada a DCV e câncer. Por exemplo, o consumo de carne vermelha pode aumentar o risco de aterosclerose e tem sido associado a uma maior incidência de câncer colorretal. O aumento da ingestão de sódio, por sua vez, está relacionado à hipertensão arterial e ao câncer gástrico. O consumo excessivo de álcool pode causar cardiomiopatia dilatada e câncer de esôfago, colorretal, fígado e laringe. Uma dieta pouco saudável contribui para a obesidade, e tem sido sugerido que certas doenças malignas, como câncer de esôfago, fígado, colorretal, próstata e mama, podem estar relacionadas à obesidade¹⁵.

Citocinas pró-inflamatórias e hormônios produzidos no tecido adiposo, como interleucina-6 (IL-6), fator de necrose tumoral e leptina, estão elevados em indivíduos obesos, sugerindo que hormônios e citocinas controlam tanto a inflamação quanto o metabolismo. A IL-6 estimula a produção de proteína C reativa (PCR), um biomarcador de inflamação. A leptina apresenta ação pró-inflamatória em diversas células do sistema imunológico, como macrófagos e linfócitos, entre outras¹⁵.

Um estilo de vida sedentário também está relacionado a DCV e câncer. O exercício físico tem uma ampla gama de efeitos sistêmicos e foi

considerado protetor no desenvolvimento dessas duas condições. Em modelos animais, foi demonstrado que o exercício resulta na redução da progressão do tumor maligno. Além disso, considera-se que o exercício melhora os resultados em pacientes com câncer. O efeito benéfico do exercício no câncer, entre outros, foi atribuído a uma alteração na função das células T CD8⁺¹⁶. O exercício também melhora a função endotelial e o perfil metabólico e contribui para a manutenção de um peso corporal normal. Além disso, a redução do tecido adiposo devido ao exercício contribui para a diminuição da insulina, leptina e inflamação, que auxiliam no desenvolvimento de DCV e câncer¹⁷.

O uso do tabaco tem relação com o estresse oxidativo, dano endotelial, a trombose e inflamação – fatores igualmente relevantes no desenvolvimento de DCV e câncer. Também se considera que a nicotina inibe a apoptose e aumenta a angiogênese, contribuindo para o desenvolvimento e progressão do câncer¹⁰. O papel da hipertensão arterial nas DCV é bem conhecido, mas a condição possivelmente estabelece uma relação com o câncer. A angiotensina II, além de seu papel nas DCV e na hipertensão arterial, estimula a produção do fator de crescimento endotelial vascular (VEGF), promove estresse oxidativo na parede arterial e tem sido associada ao carcinoma de células renais¹⁸.

Relacionada a múltiplos fatores como genética, dieta, peso corporal e perfil metabólico, entre outros, a hiperlipidemia, assim como a aterosclerose, é uma condição atualmente bem documentada e um alvo contínuo de estudos. A hiperlipidemia como fator de risco para câncer, entretanto, é menos bem definida, embora pareça estar associada ao câncer de mama e potencialmente a outras doenças malignas¹⁰.

O diabetes mellitus, que está associado à obesidade, é um fator de risco para DCV e certos tipos de câncer, incluindo colorretal, fígado, pâncreas, esôfago, mama, endométrio, rim e leucemia. A resistência à insulina, o aumento do fator de crescimento da insulina e a inflamação presente na obesidade e no diabetes mellitus fornecem alguma explicação para o desenvolvimento de DCV e câncer^{19,20}.

Todos os fatores de risco mencionados contribuem, portanto, para o desenvolvimento de estresse oxidativo, disfunção endotelial, ativação neuro-humoral e disfunção do sistema imunológico, resultando em inflamação que leva a DCV, câncer e outras condições mórbidas. A inflamação também pode alterar o DNA no qual a frequência de mutações aleatórias aumenta em comparação com mutações que ocorrem no tecido normal. A inflamação crônica, além de sua contribuição no desenvolvimento do câncer, também constitui uma base patológica para o desenvolvimento de DCV e anormalidades metabólicas^{19,20}.

A inflamação em um órgão não se limita apenas a esse órgão, mas se manifesta, muitas vezes, como um processo sistêmico. A inflamação no tecido adiposo visceral em indivíduos obesos pode ativar e acelerar a inflamação em órgãos distantes, como fígado, pâncreas e artérias, entre

outros. A inflamação também altera o metabolismo que, por sua vez, resulta em um aumento adicional da inflamação, levando a um ciclo vicioso. A inflamação também pode levar à disfunção endotelial e ao estresse oxidativo, que são importantes para o desenvolvimento de DCV e câncer^{11,19,20}.

Vários fatores promovem a inflamação, como tabagismo, obesidade, uso de tabaco e alimentação pouco saudável, entre outros, sendo a eliminação desses fatores capaz de diminuir o processo inflamatório. Uma dieta saudável, a exemplo da dieta Mediterrânea, melhora o perfil metabólico diminuindo a inflamação, podendo assim ser benéfica na prevenção de DCV e câncer. Da mesma forma, o exercício em qualquer intensidade tem uma série de efeitos sistêmicos, incluindo anti-inflamatórios^{15-17,21}.

Portanto, o câncer e as DCV compartilham muitos fatores de risco de estilo de vida modificáveis, incluindo: uso de tabaco, obesidade, estilo de vida sedentário, dieta inadequada e ingestão excessiva de álcool. As comorbidades são mais comuns em sobreviventes de câncer, que quando comparados com controles saudáveis têm maior probabilidade de ter hipertensão (59,5% versus 65,9%), diabetes (21,5% versus 23,4%), sobrepeso/obesidade (35,4% versus 43,4%) e histórico de tabagismo (21,2% versus 32,7%, respectivamente). A presença desses fatores de risco pode se traduzir em aterosclerose e DCV²².

As terapias contra o câncer também podem estar associadas ao desenvolvimento de doenças cardíacas²³. A quimioterapia citotóxica tradicional, como as antraciclinas, tem sido associada a uma variedade de efeitos colaterais cardiovasculares. As antraciclinas, por exemplo a doxorubicina, estão relacionadas à disfunção significativa e irreversível do ventrículo esquerdo (VE) devido à diminuição da espessura da parede, massa e encurtamento fracional do VE²⁴⁻²⁷. Embora doses cumulativas mais altas de antraciclinas (>300 mg/m²) tenham sido atribuídas ao um aumento do risco de cardiotoxicidade²⁸, anormalidades ecocardiográficas subclínicas foram observadas em pacientes tratados com doses cumulativas mais baixas (<100 mg/m²)²⁹.

Até metade dos sobreviventes tratados com antraciclinas apresentam alguma forma de disfunção cardíaca dentro de 20 anos de tratamento, tornando-os vulneráveis à disfunção cardíaca em idades mais jovens em comparação com a população em geral^{30,31}. Recentemente, tem havido desenvolvimentos substanciais nas terapias relacionadas com o câncer, em particular da imunoterapia. Embora a imunoterapia tenha provado ser eficaz no tratamento do câncer, também foi observado que alguns agentes apresentam efeitos colaterais cardiovasculares. Os inibidores do ponto de controle imunológico têm sido associados ao desenvolvimento de miocardite, que foi considerada fatal em até 50% dos casos^{32,33}.

A disfunção cardíaca relacionada à quimioterapia (CTRCD), definida como uma queda >10% na fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE) em relação ao valor basal, ou um valor absoluto de 53% ou menos, é uma complicação conhecida de várias terapias contra o câncer (trastuzumabe,

pertuzumabe)³⁴. O CTRCD ocorre devido à interação do medicamento com o DNA, inibindo a replicação celular e subsequente morte dos miócitos. Outros efeitos cardiotóxicos incluem cardiomiopatia dilatada, cardiomiopatia restritiva, infarto do miocárdio, defeitos de condução, doença valvar, doença pericárdica e hipertensão^{28,30,35}.

A radiação mediastinal tem sido associada há muito tempo a um risco aumentado de morbidade e mortalidade cardíaca³⁶. Sobreviventes de câncer que foram submetidos à irradiação mediastinal durante a infância apresentam danos significativos aos vasos coronários³⁷. Quase metade apresentava escores médios de cálcio na artéria coronária (CAC) de pacientes 15 anos mais velhos que sua idade, embora fossem assintomáticos devido ao comprometimento nervoso relacionado à radiação ou à redução da tolerância ao exercício^{37,38}.

A extensão da DAC após a irradiação mediastinal depende de múltiplos fatores, incluindo dose de radiação, idade do paciente no momento da radiação, campo de radiação e intervalo de tempo desde a radiação, além dos fatores de risco pessoais³⁷. Pacientes submetidos à radioterapia apresentaram risco 2,3 vezes maior de doença aterosclerótica, enquanto os pacientes administrados com radiação e quimioterapia tiveram um risco 4,8 vezes maior em comparação com aqueles submetidos apenas à cirurgia³⁹. Outras implicações da radioterapia no coração incluem pericardite, cardiomiopatias e doenças cardíacas valvulares⁴⁰.

3. IMPORTÂNCIA DA VIGILÂNCIA DE DCV EM SOBREVIVENTES DE CÂNCER

A triagem de cardiotoxicidade em sobreviventes de câncer é baseada principalmente no risco e depende dos sintomas, das doses cumulativas de quimioterapia/radioterapia e da saúde geral do paciente. Exemplos de triagem de cardiotoxicidade entre pacientes com câncer incluem troponina cardíaca (cTnT) e peptídeo natriurético procéfal N-terminal (NT-proBNP), que foram validados como marcadores substitutos para o estado estrutural tardio do VE em sobreviventes de longo prazo de câncer infantil^{41,42}.

Em Lipshultz et al⁴¹ verificaram que elevações na cTnT sérica durante os primeiros 90 dias de tratamento com antraciclina foram associadas à redução da espessura e ao aumento da remodelação patológica do VE quatro anos depois. Achados semelhantes foram encontrados com o NT-proBNP sérico elevado⁴¹. Um estudo adicional de Cardinale et al⁴³ mostrou que o Tnl elevado – outro componente do complexo da troponina – é um marcador de risco para o desenvolvimento futuro de FEVE reduzida. Um Tnl normal identificou pacientes com menor risco de desenvolver FEVE reduzida. Este estudo também descobriu que pacientes com níveis normais de Tnl não tiveram danos cardíacos no primeiro ano após quimioterapia em altas doses, contribuindo para selecionar pacientes nos quais é necessário um monitoramento rigoroso da função cardíaca.

Estudos que analisaram a deformação miocárdica em imagens mostraram uma alta prevalência de deformação longitudinal anormal em sobreviventes infantis expostos a antraciclina e/ou radioterapia torácica, apesar de terem função sistólica preservada⁴⁴. O estudo Strain Surveillance of Chemotherapy for Improving Cardiovascular Outcomes (SUCCOR)⁴⁵ comparou o uso do strain longitudinal global (GLS) em comparação com a FEVE como medida de disfunção do VE para iniciar terapia cardioprotetora em pacientes com risco de disfunção cardíaca relacionada à quimioterapia (QT). Os pesquisadores observaram que, no acompanhamento de 1 ano, a FEVE foi menor no braço guiado pela fração de ejeção (FE) em comparação com o braço guiado por GLS.

A vigilância de rotina com ecocardiografia é recomendada em sobreviventes de câncer com alto risco de cardiomiopatia, começando dentro de 2 anos após a exposição e repetida no mínimo a cada 5 anos a partir de então⁴⁶. Essa recomendação foi feita após uma colaboração internacional para harmonizar as orientações de vigilância da cardiomiopatia na América do Norte e em toda a Europa. O Children's Oncology Group – um grupo de ensaios clínicos apoiado pelo National Cancer Institute (NCI) – sugere a realização de ecocardiogramas de vigilância a cada 1, 2 ou 5 anos para sobreviventes de câncer infantil, dependendo da presença e grau de 3 fatores de risco: idade no tratamento, dose cumulativa de antraciclina e se os pacientes receberam radiação torácica⁴⁷.

A radiação torácica é definida como qualquer radiação na qual o coração estava no campo de tratamento, incluindo irradiação mediastinal, torácica, espinhal, abdominal superior esquerda ou total ou corpo total. Embora não existam diretrizes direcionadas à estratificação de risco de sobreviventes de câncer em adultos na América do Norte, o American College of Cardiology (ACC), a American Society of Echocardiography e a European Association of Cardiovascular Imaging recomendam o ecocardiograma de rastreamento 10 anos após o tratamento e, a seguir, em intervalos de 5 anos^{48,49}. Para pacientes considerados de alto risco para doença cardíaca induzida por radiação, é recomendada triagem 5 anos após o tratamento e testes de estresse não invasivos a cada 5 anos⁴⁹.

4. FARMACOTERAPIA PARA REDUZIR DCV EM SOBREVIVENTES DE CÂNCER

A prevenção primária e secundária em sobreviventes de câncer é essencial para reduzir a ocorrência das DCV.

4.1 BETABLOQUEADORES E BLOQUEIO DO SISTEMA RENINA ANGIOTENSINA ALDOSTERONA (SRAA)

Os betabloqueadores atuam bloqueando a ação das catecolaminas endógenas nos receptores beta-adrenérgicos, reduzindo a pressão arterial, a remodelação cardíaca e aumentando o tempo de enchimento com redução da demanda de oxigênio no coração⁵⁰. O sistema SRAA regula o volume

sanguíneo e a resistência vascular sistêmica e sua ativação desencadeia a reabsorção de sódio, deslocando líquido para o espaço intravascular e aumentando a pressão arterial. O sistema SRAA também estimula a liberação de aldosterona, causando maior reabsorção de sódio. Além disso, estimula a sede, a liberação do hormônio antidiurético e diminui a sensibilidade do reflexo barorreceptor, levando ao aumento líquido de sódio, água corporal total e tônus vascular⁵¹.

Seicean et al⁵² observaram que pacientes com câncer de mama com corações estruturalmente normais no início do estudo, administradas com betabloqueadores durante o tratamento com antraciclina (dose total média 268,3 ± 163,7 mg) ou trastuzumabe, com ou sem radioterapia, tiveram menor incidência de novos eventos de insuficiência cardíaca (IC). A incidência cumulativa de IC em 3 anos em pacientes em terapia contínua com betabloqueadores foi de 2% em comparação com 9% em pacientes controle.

Outro estudo verificou que pacientes em tratamento profilático com betabloqueadores com carvedilol ou nebivolol antes da quimioterapia baseada em antraciclina tiveram menor declínio da função do VE em 6 meses em comparação com aqueles que receberam placebo^{53,54}. O estudo Carvedilol for prevention of chemotherapy-related cardiotoxicity (CECCY) descobriu que o carvedilol não teve impacto na incidência de início precoce ou redução da FEVE com uma incidência de cardiotoxicidade de 14,5% em comparação com 13,5% no grupo placebo⁵⁵.

Em ensaio clínico randomizado, Cardinale et al⁵⁶ avaliaram pacientes com câncer com enzimas cardíacas elevadas durante o tratamento, um marcador de lesão cardíaca. Os participantes foram designados aleatoriamente para receber enalapril ou nenhum tratamento. Na avaliação inicial, a FEVE era normal em todos os pacientes e comparável nos dois grupos. Após 12 meses, 25 indivíduos do grupo controle (43%) apresentaram uma diminuição na FEVE em >10% em relação ao valor basal, em comparação com nenhum paciente no grupo enalapril. Além disso, o número cumulativo de eventos cardíacos adversos foi menor em pacientes tratados com enalapril em comparação aos controles.

Tallaj et al⁵⁷, por sua vez, investigaram o uso de betabloqueadores combinado com bloqueio do SRAA. Em pacientes com cardiomiopatia induzida por quimioterapia, aqueles tratados com uma combinação de inibidor da ECA (IECA) e betabloqueadores tiveram melhora significativa na FEVE, o que não foi observado com tratamento isolado com inibidor da enzima de conversão da angiotensina (IECA).

O estudo SAFE-HEaRt⁵⁸ foi o primeiro estudo prospectivo a demonstrar a segurança das terapias direcionadas ao receptor 2 do fator de crescimento epidérmico humano (HER-2) em pacientes com função cardíaca reduzida (FEVE 40 a 49%). 90% dos pacientes que receberam terapia cardioprotetora com betabloqueadores e IECA/bloqueador do receptor de angiotensina (BRA) durante o tratamento com HER-2 completaram a terapia oncológica planejada sem desenvolver um evento cardíaco ou declínio

assintomático da FEVE, provando que a colaboração entre cardiologia e oncologia pode permitir que essa população de pacientes alcance a terapia ideal contra o câncer, ao mesmo tempo que minimiza o risco de resultados cardíacos ruins.

O estudo preventiOn of left Ventricular dysfunction with Enalapril and carvedilol in patients submitted to intensive Chemotherapy for the treatment of Malignant hemopathies (OVERCOME)⁵⁹ demonstrou que o tratamento concomitante com enalapril e carvedilol pode prevenir a disfunção sistólica do VE, com leve diferença absoluta de 3,1% na FEVE média entre os grupos de intervenção e controle. Um efeito semelhante foi observado em pacientes com câncer de mama com suspeita de disfunção do VE induzida por trastuzumabe. Assim que os sintomas de IC e a FEVE se estabilizaram após o tratamento, 25 mulheres que receberam IECA e betabloqueadores foram novamente administradas com trastuzumabe. Dessas, 22 (88%) apresentaram FEVE estável sem sintomas de IC durante o acompanhamento, sugerindo que o uso combinado de IECA e betabloqueadores pode levar à recuperação sistólica do VE⁶⁰. O estudo Multidisciplinary Approach to Novel Therapies in Cardio-Oncology Research (MANTICORE), no entanto, descobriu que, embora os IECA e betabloqueadores profiláticos estivessem associados a declínios menores na FEVE, não impediram a remodelação simultânea do VE⁶¹.

Além da recuperação sistólica do VE, foi demonstrado que o betabloqueador reduz a morte, a recorrência e metástase relacionadas ao câncer⁶². Um estudo retrospectivo incluindo uma amostra de 466 pacientes consecutivos com câncer de mama operável e um período de acompanhamento de >10 anos demonstrou que as pacientes administradas com betabloqueador tiveram um risco significativamente reduzido de desenvolver metástases e recorrência do tumor e tiveram maior sobrevida livre de doença⁶³. Pacientes com câncer de mama tratadas com propranolol têm significativamente menor probabilidade de apresentar doença avançada e menor probabilidade cumulativa de mortalidade específica por câncer de mama em comparação com não usuárias correspondentes⁶⁴.

Um efeito semelhante foi observado em um estudo que incluiu 24.238 pacientes com câncer de cabeça e pescoço, pulmão, ovário, gástrico, cólon e próstata, onde os pacientes que usaram propranolol tiveram uma redução de 25% na recorrência do câncer em comparação com os não usuários de propranolol⁶⁵. Isso é atribuído à capacidade da sinalização beta-adrenérgica de regular as respostas imunes às células tumorais, a inibição da apoptose e a indução do fator de crescimento endotelial vascular⁶⁶⁻⁶⁹.

Sacubitril/Valsartana é recomendado nas diretrizes atuais para pacientes com insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida (ICFER) para diminuir a mortalidade e as hospitalizações, mas ainda há evidências limitadas sobre sua eficácia no câncer concomitante e na ICFER. Um estudo encontrou melhora significativa da FEVE, com normalização da FEVE de 8 dos 67 pacientes incluídos. Eles também notaram uma redução significativa

nos níveis de NT-proBNP e melhora na tolerância ao exercício, conforme indicado pela mudança na classe funcional da New York Heart Association (NYHA)⁶⁹. Um estudo separado que incluiu 635 pacientes observou resultados semelhantes, com mediana basal de NT-proBNP 997,5 pg/ml, que diminuiu para uma mediana de 416,5 pg/ml. Os autores também encontraram melhora na classe funcional basal da NYHA e aumento da FEVE de 26,7% ± 5,4% para 32,3% ± 5,5%⁷⁰.

4.2 ASPIRINA

A aspirina é um agente antiplaquetário que há muito tempo é a base para a prevenção secundária de infarto do miocárdio (IM) e acidente vascular cerebral (AVC)⁷¹. Atua inibindo a atividade da ciclooxigenase (COX), limitando assim a síntese de prostanoídes, que estão envolvidos na modulação de respostas inflamatórias, citoproteção e ulceração gastrointestinal, ateroproteção e hemostasia, entre outras funções^{72,73}. É administrada em doses baixas para atingir preferencialmente a atividade plaquetária da COX-1, mas também tem alguma atividade da COX-2⁷⁴. Em relação à progressão do câncer, estudos mostraram que a expressão aberrante de COX-2 é um fator que auxilia na promoção do câncer colorretal com expressão aumentada, permitindo biossíntese elevada de prostanoídes e colaborando para as etapas iniciais da tumorigênese⁷⁵. A superexpressão de COX-2 também aumenta a migração e proliferação celular nas células epiteliais intestinais⁷⁶.

O uso de aspirina na prevenção primária não é atualmente recomendado nas diretrizes para populações diabéticas e hipertensas convencionais. Porém, os pacientes com câncer geralmente apresentam riscos aumentados de aterosclerose. Uma meta-análise descobriu que a aspirina estava associada a uma redução de eventos cardiovasculares adversos, mas também estava associada a um risco aumentado de sangramento grave⁷⁷. Seu papel especificamente no câncer colorretal foi avaliado e considerado eficaz na redução do risco de morte relacionada ao esse tipo de câncer em ensaios clínicos randomizados (ECR), sugerindo assim que a ação antiplaquetária contribui para a prevenção da aterosclerose e do câncer^{78,79}. Como tal, a decisão de iniciar o tratamento com aspirina exigiria uma avaliação do perfil de risco-benefício de cada paciente⁸⁰.

O American College of Cardiology (ACC) recomenda calcular o risco de DCV em 10 anos para pacientes com idade entre 40 e 79 anos⁷¹. O escore de cálcio da artéria coronária (CAC), calculado a partir de uma tomografia computadorizada (TC) cardíaca, pode ter utilidade adicional na previsão de um aumento de quase 10 vezes nos eventos de DCV em pacientes com escores de cálcio elevados⁸¹. O uso do escore CAC e a distribuição da calcificação entre as coronárias poderia ajudar a orientar a terapia para pacientes de alto risco, especialmente aqueles com aterosclerose prematura em sobreviventes de câncer^{82,83}.

4.3 ESTATINAS

As estatinas têm sido usadas há muito tempo no tratamento da hipercolesterolemia, inibindo a enzima limitante da taxa envolvida na síntese do colesterol⁸⁴. Os produtos intermediários envolvidos na síntese do colesterol ativam várias vias de sinalização a jusante, incluindo a regulação de citocinas e quimiocinas inflamatórias⁸⁵. Por isso, além da redução do colesterol, as estatinas também diminuem o estresse oxidativo, a inflamação e o número de células inflamatórias nas placas ateroscleróticas. Com base nessas constatações, considera-se que as estatinas possam ser outro meio de proteção contra a cardiotoxicidade induzida pelo câncer e pelas terapias contra o câncer⁸⁵⁻⁸⁷.

Vários pequenos estudos prospectivos avaliaram o efeito da atorvastatina nos marcadores inflamatórios em pacientes com disfunção sistólica do VE, com a maioria observando uma diminuição significativa na concentração de marcadores inflamatórios em pacientes com cardiomiopatia isquêmica e não isquêmica⁸⁸⁻⁹⁰. Um estudo de coorte mostrou que mulheres tratadas com estatinas concomitantes durante quimioterapia baseada em antraciclina apresentaram menor risco de IC em comparação com as do grupo de comparação não tratado com estatinas⁸⁷. Em outro foi possível verificar que a terapia com estatinas resultou em declínios menores na FEVE média em comparação com os pacientes que não usaram estatina⁹¹.

Em relação à remodelação do VE, um estudo encontrou uma redução significativa na dimensão diastólica final do VE, em comparação com pacientes do grupo placebo, que experimentaram um aumento na dimensão diastólica final do VE, durante um período de 12 meses⁸⁸. Os resultados destes estudos são promissores e sugerem que as estatinas podem ter um efeito benéfico sobre as DCV em indivíduos com câncer. Porém, são necessárias mais investigações para determinar a extensão do possível benefício das estatinas nessa população⁸⁷⁻⁹¹.

4.4 INIBIDORES PCSK-9

A pró-proteína convertase subtilisina/Kexin tipo 9 (PCSK9) codifica uma proteína que impede a remoção de partículas de lipoproteínas de baixa densidade (LDL) da corrente sanguínea. Os inibidores de PCSK9, portanto, levam à diminuição das concentrações de LDL e ao risco reduzido de DCV^{92,93}. A PCSK9 também é expressa em tecidos, incluindo cérebro, rim e parede vascular⁹⁴. Nas células musculares lisas, aumenta diretamente a inflamação por meio da via do fator nuclear kappa B (NF-κB), promovendo assim a infiltração de monócitos na placa e a inflamação de macrófagos e, por sua vez, contribuindo para o desenvolvimento da aterosclerose^{95,96}.

As intervenções que utilizam anticorpos monoclonais (MABs) têm sido as mais comumente investigadas e têm demonstrado eficácia significativa na redução do LDL. Um estudo realizado por Shapiro et al⁹⁷ identificou reduções no LDL em aproximadamente 50% quando MABs inibidores de PCSK9 foram usados como monoterapia, e aproximadamente

70% quando usados em combinação com estatinas e ezetimiba, com excelente perfil de segurança e tolerabilidade a curto prazo.

Houve uma forte correlação entre o acúmulo lipídico intracelular e a expressão do receptor de quimiocina CC tipo 2 (CCR2) – um receptor de quimiocina envolvido na quimiotaxia de monócitos – indicando uma relação causal entre os níveis lipídicos e alterações pró-inflamatórias. Nesse caso, o uso de MABs PCSK9 foi associado à reversão do perfil pró-inflamatório de monócitos em pacientes com hipercolesterolemia familiar, diminuição da liberação do fator de necrose tumoral (TNF) e aumento da secreção da citocina anti-inflamatória IL-10⁹⁸.

Isso sugere que, além de suas propriedades hipolipemiantes, os MABs PCSK9 também reduzem as DCV, diminuindo a inflamação subjacente à aterosclerose. O componente que envolve a inflamação é especialmente relevante nos sobreviventes do câncer, considerando o aumento da inflamação que ocorre como consequência do diagnóstico e da terapêutica da doença e a relação entre o aumento da inflamação e as DCV. A partir dessa hipótese, os MABs PCSK9 também demonstraram redução nos riscos de câncer⁹⁹. Até o momento, estudos de longo prazo que avaliem o efeito dos MABs de PCSK9 na redução dos fatores de risco de DCV em sobreviventes de câncer não foram realizados, embora signifiquem uma possível nova área emergente para investigação.

4.5 O PAPEL DOS ANTIDIABÉTICOS

4.5.1 Inibidores do cotransportador de sódio-glicose-2 (SGLT2)

Os inibidores de SGLT2 são usados no tratamento do diabetes mellitus tipo 2 (DM2) e atuam inibindo a reabsorção de glicose nos rins¹⁰⁰. O SGLT2 cotransporta sódio com glicose, fazendo com que a inibição do SGLT2 reduza a reabsorção de glicose e sódio, levando à contração do volume plasmático, diminuição da pressão arterial sistólica e diastólica com benefícios cardiovasculares e renais¹⁰¹. A contração do volume plasmático descarrega hemodinamicamente o VE, diminuindo assim a demanda miocárdica de oxigênio, a tensão da parede ventricular e as pressões de enchimento¹⁰².

O ensaio Empagliflozina, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes (EMPA-REG OUTCOME)¹⁰¹ verificou que pacientes com diabetes, quando comparados com aqueles que receberam placebo, que receberam empagliflozina tiveram uma redução de 14% na morte cardiovascular, infarto do miocárdio não fatal, acidente vascular cerebral não fatal e redução >30% na mortalidade cardiovascular, mortalidade geral e hospitalizações por IC. O achado também destacou a ocorrência de apenas uma diferença marginal na HbA1c entre os dois grupos.

Uma meta-análise realizada por Zhang et al¹⁰³, incluindo 351.476 pacientes, apresentou resultados semelhantes, com uma redução estatisticamente significativa no risco de eventos cardíacos adversos

maiores, mortalidade por todas as causas, mortalidade cardiovascular, infarto do miocárdio não fatal e hospitalização por IC. Os inibidores de SGLT2 também demonstraram resultados cardiovasculares favoráveis em pacientes com IC pré-existente com fração de ejeção reduzida e preservada^{104,105}.

A redução do metabolismo da glicose associada aos inibidores do SGLT2 também poderia auxiliar a modulação de processos inflamatórios que contribuem para as DCV. Por exemplo, macrófagos inflamatórios usam preferencialmente glicose por meio da via da glicólise. Os inibidores de SGLT2 também melhoram a diferenciação do tecido adiposo epicárdico, uma fonte conhecida de mediadores inflamatórios, e assim reduzem a secreção de citocinas pró-inflamatórias^{106,107}.

Como resultado, considera-se que o uso de inibidores de SGLT2 poderia reduzir processos inflamatórios nas células endoteliais vasculares e também contribuir para a perda de peso, diminuindo assim o risco de DCV e câncer¹⁰⁶. Mesmo diante de resultados promissores, ainda são necessárias investigações adicionais na população sobrevivente do câncer para determinar o benefício dos inibidores do SGLT2 nesta população.

4.5.2 Agonistas do peptídeo 1 semelhante ao glucagon (GLP1)

O GLP1 é um peptídeo secretado por células enteroendócrinas, envolvido principalmente na estimulação da secreção de insulina dependente de glicose e na sinalização de incretinas, embora também tenha sido associado à regulação da inflamação e da função cardiovascular¹⁰⁸. A ativação do receptor GLP1 (GLP1-R) leva à inibição da motilidade gástrica e do intestino delgado, resultando em atraso na absorção de nutrientes e à redução do apetite. Portanto, o uso de agonistas do GLP1 no tratamento do diabetes tem o benefício adicional de perda de peso¹⁰⁹.

Além disso, o GLP1 está ligado à regulação da inflamação local e sistêmica e da função cardiovascular¹⁰⁸. Os níveis de GLP1 se mostram elevados em processos inflamatórios crônicos e agudos, como sepse ou doença renal crônica, e correlacionados com a gravidade da doença e os resultados clínicos¹¹⁰. O estudo Liraglutide and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes (LEADER), que incluiu 9.340 pacientes com DM2, descobriu que a ocorrência de eventos cardíacos adversos maiores foi reduzida no grupo do liraglutida. Além disso, menos pacientes morreram de causas cardiovasculares no grupo da liraglutida do que no grupo controle¹¹¹. Resultados semelhantes foram observados em um estudo separado com 14.752 indivíduos, administrados com exenatida uma vez por semana, um agonista do GLP1 de ação prolongada, em comparação com placebo¹¹².

O efeito adicional da perda de peso com agonistas do GLP1 reduz ainda mais os fatores de risco cardiovascular em sobreviventes de câncer. Sobreviventes de câncer a longo prazo são mais propensos a ter baixa adesão às diretrizes dietéticas e de atividade física, e os regimes de tratamento do câncer geralmente incluem corticosteroides, que são

conhecidos por aumentar a porcentagem de gordura corporal e a ingestão calórica nessa população^{113,114}.

O exercício físico tem sido associado a um menor risco de DCV de maneira dependente da dose, independentemente dos fatores de risco clínicos e relacionados ao tratamento¹¹⁵. Conforme mencionado, sabe-se que a terapêutica contra o câncer causa disfunção do VE e, por sua vez, pode ser atribuída ao comprometimento da aptidão cardiovascular e à tolerância ao exercício. Assim, o efeito combinado de redução da inflamação e perda de peso torna os agonistas do GLP1 um medicamento promissor para a prevenção de DCV em sobreviventes do câncer que também são diabéticos, embora não tenham sido estudados especificamente nesses pacientes¹¹⁴.

4.6 OUTROS MEDICAMENTOS

4.6.1 Dexrazoxano

O dexrazoxano é um agente quelante que se liga ao ferro intracelular antes de entrar nos cardiomiócitos, diminuindo a formação de radicais livres e a apoptose dos cardiomiócitos. Atualmente é o único medicamento aprovado pela Food and Drug Administration (FDA) para a prevenção da cardiotoxicidade relacionada à antraciclina¹¹⁶. Estudos que avaliaram pacientes com câncer de mama submetidas à quimioterapia com doxorubicina mostraram uma diminuição no risco de desenvolvimento de IC quando o dexrazoxano foi adicionado ao tratamento¹¹⁷.

Dados de uma meta-análise registraram uma redução geral em eventos cardíacos em 65%, enquanto outras relataram uma diminuição de até 82%¹¹⁸. Também foi demonstrado que previne a cardiotoxicidade em crianças e adolescentes tratados com antraciclinas. O mesmo estudo destacou que o dexrazoxano exibe seus efeitos cardioprotetores sem diminuir a eficácia das antraciclinas ou afetar a sobrevida livre de eventos¹¹⁹. É necessário considerar, no entanto, que a atividade cardioprotetora do dexrazoxano não é infalível, pois as antraciclinas têm vários mecanismos que causam cardiotoxicidade. O medicamento oferece proteção contra alguns, mas não contra todos os mecanismos de cardiotoxicidade¹²⁰⁻¹²².

4.7 BIOLÓGICOS

O TNF é uma citocina pró-inflamatória, secretada principalmente pelas células do sistema imunológico e está envolvida na inflamação, na proliferação celular, na apoptose e no metabolismo lipídico. Embora os agentes anti-TNF tenham sido utilizados há muito tempo no tratamento de condições inflamatórias autoimunes, seu papel em outras condições inflamatórias, como a DCV, não foi extensivamente estudado¹²³. Ele estimula a inflamação e a formação de placas na aterosclerose, sendo, portanto, sua inibição um alvo potencial para a prevenção de DCV¹²³.

Vários estudos observacionais demonstraram que a inibição do TNF reduz a aterosclerose e eventos cardiovasculares quando administrada a

pacientes com artrite reumatoide¹²⁴. Curiosamente, os níveis de TNF pós-IM são um forte preditor de eventos recorrentes^{125,126}. Níveis mais elevados de TNF também são associados a maiores chances de DAC e acidente vascular cerebral isquêmico¹²³.

O estudo CANTOS, que procurou testar a hipótese inflamatória da aterosclerose, incluiu pacientes com histórico de infarto do miocárdio que foram designados para receber placebo ou MAB canaquinumabe, que tem como alvo a IL-1 β , uma citocina inflamatória^{127,128}. Os pacientes administrados com canaquinumabe apresentaram níveis significativamente reduzidos de proteína C reativa (PCR) e IL-6 em comparação com o placebo. Os pacientes que receberam uma dose de 150 mg de canaquinumabe tiveram um risco 15% menor de desfecho primário (IM não fatal, acidente vascular cerebral não fatal ou morte cardiovascular) em comparação com o grupo placebo (3,86 versus 4,50 eventos por 100 pessoas-ano). Também foi observado que a mortalidade por câncer foi significativamente menor em pacientes que receberam canaquinumabe do que naqueles que receberam placebo, consistente com a noção de que a inflamação é um fator de risco para morbidade e mortalidade por câncer¹²⁸.

Especificamente a redução dependente da dose no risco de câncer de pulmão foi de até 67%¹²⁹. Porém, o uso de canaquinumabe como tratamento de primeira, segunda ou terceira linha com quimioterapia no câncer de pulmão de células não pequenas não confirmou o benefício. Ensaio separados que investigaram o uso de inibidores de TNF α – etanercepte e infliximabe – na IC foram interrompidos devido ao agravamento da ICC e pior prognóstico em comparação ao placebo. Esse mecanismo é pouco compreendido, especialmente considerando que o TNF α elevado está consistentemente associado à ICC^{130,131}.

REFERÊNCIAS

1. Jones DS, Podolsky SH, Greene JA. The burden of disease and the changing task of medicine. *N Engl J Med.* 2012;366:2333-2338.
2. Accordino MK, Neugut AI, Hershman DL. Cardiac effects of anticancer therapy in the elderly. *J Clin Oncol.* 2014;32:2654-2661.
3. Curigliano G, Lenihan D, Fradley M, et al; ESMO Guidelines Committee. Management of cardiac disease in cancer patients throughout oncological treatment: ESMO consensus recommendations. *Ann Oncol.* 2020;31:171-190.
4. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2019. *CA Cancer J Clin.* 2019;69:7-34.
5. Miller KD, Nogueira L, Mariotto AB, et al. Cancer treatment and survivorship statistics, 2019. *CA Cancer J Clin.* 2019;69:363-385.
6. Mavrogeni SI, Sfendouraki E, Markousis-Mavrogenis G, et al. Cardio-oncology, the myth of Sisyphus, and cardiovascular disease in breast cancer survivors. *Heart Fail Rev.* 2019;24:977-987.

7. Cinar D, Tas D. Cancer in the elderly. *North Clin Istanbul*. 2015;2:73-80.
8. Lee L, Cheung WY, Atkinson E, et al. Impact of comorbidity on chemotherapy use and outcomes in solid tumors: a systematic review. *J Clin Oncol*. 2011; 29:106-117.
9. Osadnik T, Strzelczyk J, Hawranek M, et al. Red cell distribution width is associated with long-term prognosis in patients with stable coronary artery disease. *BMC Cardiovasc Disord*. 2013;13:113.
10. Sangoi MB, Guarda NDS, Rödel APP, et al. Prognostic value of red blood cell distribution width in prediction of in-hospital mortality in patients with acute myocardial infarction. *Clin Lab*. 2014;60(8):1351-1356.
11. Sun XP, Chen WM, Sun ZJ, et al. Impact of red blood cell distribution width on long-term mortality in patients with ST-elevation myocardial infarction. *Cardiology*. 2014;128(4):343-348.
12. Patel KV, Semba RD, Ferrucci L, et al. Red cell distribution width and mortality in older adults: a meta-analysis. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2010;65(3):258-265.
13. Poludasu S, Marmur JD, Weedon J, Khan W, Cavusoglu E. Red cell distribution width (RDW) as a predictor of long-term mortality in patients undergoing percutaneous coronary intervention. *Thromb Haemost*. 2009;102(3):581-587.
14. Nabais S, Losa N, Gaspar A, et al. Association between red blood cell distribution width and outcomes at six months in patients with acute coronary syndromes. *Rev Port Cardiol*. 2009;28(9):905-924.
15. Dabbah S, Hammerman H, Markiewicz W, Aronson D. Relation between red cell distribution width and clinical outcomes after acute myocardial infarction. *Am J Cardiol*. 2010;105(3):312-317.
16. Cavusoglu E, Chopra V, Gupta A, et al. Relation between red blood cell distribution width (RDW) and all-cause mortality at two years in an unselected population referred for coronary angiography. *Int J Cardiol*. 2010;141(2):141-146.
17. Wang YL, Hua Q, Bai CR, Tang Q. Relationship between red cell distribution width and short-term outcomes in acute coronary syndrome in a Chinese population. *Intern Med*. 2011;50(24):2941-2945.
18. Azab B, Torbey E, Hatoum H, et al. Usefulness of red cell distribution width in predicting all-cause long-term mortality after non-ST-elevation myocardial infarction. *Cardiology*. 2011;119(2):72-80.
19. Uyarel H, Ergelen M, Cicek G, et al. Red cell distribution width as a novel prognostic marker in patients undergoing primary angioplasty for acute myocardial infarction. *Coron Artery Dis*. 2011;22(3):138-144.
20. Lappé JM, Horne BD, Shah SH, et al. Red cell distribution width, C-reactive protein, the complete blood count, and mortality in patients with coronary disease and a normal comparison population. *Clin Chim Acta*. 2011;412(23-24):2094-2099.

21. Vaya A, Hernández JL, Zorio E, Bautista D. Association between red blood cell distribution width and the risk of future cardiovascular events. *Clin Hemorheol Microcirc.* 2012;50(3):221-225.
22. Cardiovascular diseases (CVDs): World Health Organisation; 2021. Disponível em: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/cardiovascular-diseases-cvds>.
23. Demers M, Krause DS, Schatzberg D, Martinod K, Voorhees JR, Fuchs TA, Scadden DT, Wagner DD. Cancers predispose neutrophils to release extracellular DNA traps that contribute to cancer-associated thrombosis. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2012;109(32):13076–81.
24. Blann AD, Dunmore S. Arterial and venous thrombosis in cancer patients. *Cardiol Res Pract.* 2011;2011:394740.
25. Park SJ, Bejar R. Clonal hematopoiesis in cancer. *Exp Hematol.* 2020;83:105–12.
26. Jaiswal S, Libby P. Clonal haematopoiesis: connecting ageing and inflammation in cardiovascular disease. *Nat Rev Cardiol.* 2020;17(3):137–44.
27. Jaiswal S, Natarajan P, Silver AJ, Gibson CJ, Bick AG, Shvartz E, McConkey M, Gupta N, Gabriel S, Ardissino D, et al. Clonal hematopoiesis and risk of atherosclerotic cardiovascular disease. *N Engl J Med.* 2017;377(2):111–21.
28. Dardiotis E, Aloizou AM, Markoula S, Siokas V, Tsarouhas K, Tzanakakis G, Libra M, Kyritsis AP, Brotis AG, Aschner M, et al. Cancer-associated stroke: pathophysiology, detection and management (Review). *Int J Oncol.* 2019;54(3):779–96.
29. Navi BB, Reiner AS, Kamel H, Iadecola C, Elkind MS, Panageas KS, DeAngelis LM. Association between incident cancer and subsequent stroke. *Ann Neurol.* 2015;77(2):291–300
30. Clarke M, Collins R, Darby S, Davies C, Elphinstone P, Evans V, Godwin J, Gray R, Hicks C, James S, et al. Effects of radiotherapy and of differences in the extent of surgery for early breast cancer on local recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials. *Lancet.* 2005;366(9503):2087–106.
31. Hancock SL, Tucker MA, Hoppe RT. Factors affecting late mortality from heart disease after treatment of Hodgkin's disease. *JAMA.* 1993;270(16):1949–55.
32. Bradley JD, Paulus R, Komaki R, Masters G, Blumenschein G, Schild S, Bogart J, Hu C, Forster K, Magliocco A, et al. Standard- dose versus high-dose conformal radiotherapy with concurrent and consolidation carboplatin plus paclitaxel with or without cetuximab for patients with stage IIIA or IIIB non-small-cell lung cancer (RTOG 0617): a randomised, two-by-two factorial phase 3 study. *Lancet Oncol.* 2015;16(2):187–99.
33. Koutroumpakis E, Palaskas NL, Lin SH, Abe JI, Liao Z, Banchs J, Deswal A, Yusuf SW. Modern radiotherapy and risk of cardiotoxicity. *Chemotherapy.* 2020;65(3–4):65–76.

34. Okwuosa TM, Morgans A, Rhee JW, Reding KW, Maliski S, Plana JC, Volgman AS, Moseley KF, Porter CB, Ismail-Khan R, et al. Impact of hormonal therapies for treatment of hormondependent cancers (breast and prostate) on the cardiovascular system: effects and modifications: a scientific statement from the American Heart Association. *Circ Genom Precis Med*. 2021;14(3):e000082.
35. Pai VB, Nahata MC. Cardiotoxicity of chemotherapeutic agents: incidence, treatment and prevention. *Drug Saf*. 2000;22(4):263–302.
36. Blaes AH, Thavendiranathan P, Moslehi J. Cardiac toxicities in the era of precision medicine: underlying risk factors, targeted therapies, and cardiac biomarkers. *Am Soc Clin Oncol Educ Book*. 2018;38:764–74.
37. Huang R, Zhou Y, Hu S, Ren G, Cui F, Zhou PK. Radiotherapy exposure in cancer patients and subsequent risk of stroke: a systematic review and meta-analysis. *Front Neurol*. 2019;10:233.
38. Saynak M, Cosar-Alas R, Yurut-Caloglu V, Caloglu M, Kocak Z, Uzal C. Chemotherapy and cerebrovascular disease. *J BUON*. 2008;13(1):31–6.
39. Periard D, Boulanger CM, Eyer S, Amabile N, Pugin P, Gerschheimer C, Hayoz D. Are circulating endothelial-derived and platelet-derived microparticles a pathogenic factor in the cisplatin-induced stroke? *Stroke*. 2007;38(5):1636–8.
40. Faivre S, Delbaldo C, Vera K, Robert C, Lozahic S, Lassau N, Bello C, Deprimo S, Brega N, Massimini G, et al. Safety, pharmacokinetic, and antitumor activity of SU11248, a novel oral multitarget tyrosine kinase inhibitor, in patients with cancer. *J Clin Oncol*. 2006;24(1):25–35.
41. Lipshultz SE, Miller TL, Lipsitz SR, et al. Continuous versus bolus infusion of doxorubicin in children with ALL: long-term cardiac outcomes. *Pediatrics*. 2012;130:1003-1011.
42. Lipshultz SE, Rifai N, Dalton VM, et al. The effect of dexrazoxane on myocardial injury in doxorubicin-treated children with acute lymphoblastic leukemia. *N Engl J Med*. 2004;351:145-153.
43. Cardinale D, Sandri MT, Martinoni A, et al. Myocardial injury revealed by plasma troponin I in breast cancer treated with high-dose chemotherapy. *Ann Oncol*. 2002;13:710-715.
44. Armstrong GT, Joshi VM, Ness KK, et al. Comprehensive echocardiographic detection of treatment-related cardiac dysfunction in adult survivors of childhood cancer: results from the St. Jude lifetime cohort study. *J Am Coll Cardiol*. 2015;65:2511-2522.
45. Thavendiranathan P, Negishi T, Somerset E, et al. Strain-guided management of potentially cardiotoxic cancer therapy. *J Am Coll Cardiol*. 2021;77:392-401.
46. Armenian SH, Hudson MM, Mulder RL, et al. Recommendations for cardiomyopathy surveillance for survivors of childhood cancer: a report from the International Late Effects of Childhood Cancer Guideline Harmonization Group. *Lancet Oncol*. 2015;16:e123-e136.

47. Wong FL, Bhatia S, Landier W, et al. Cost-effectiveness of the Children's Oncology Group long-term follow-up screening guidelines for childhood cancer survivors at risk for treatment-related heart failure. *Ann Intern Med.* 2014;160:672-683.
48. Desai MY, Windecker S, Lancellotti P, et al. Prevention, diagnosis, and management of radiation-associated cardiac disease: JACC scientific expert panel. *J Am Coll Cardiol.* 2019;74:905-927.
49. Lancellotti P, Nkomo VT, Badano LP, et al. Expert consensus for multi-modality imaging evaluation of cardiovascular complications of radiotherapy in adults: a report from the European Association of Cardiovascular Imaging and the American Society of Echocardiography. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging.* 2013;14:721-740.
50. Collaborators GBDRF. 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.
51. Fountain JH, Lappin SL. Physiology, Renin Angiotensin System (FL: StatPearls).
52. Seicean S, Seicean A, Alan N, et al. Cardioprotective effect of beta-adrenoceptor blockade in patients with breast cancer undergoing chemotherapy: follow-up study of heart failure. *Circ Heart Fail.* 2013;6:420-426.
53. Kaya MG, Ozkan M, Gunebakmaz O, et al. Protective effects of nebivolol against anthracycline-induced cardiomyopathy: a randomized control study. *Int J Cardiol.* 2013;167:2306-2310.
54. Kalay N, Basar E, Ozdogru I, et al. Protective effects of carvedilol against anthracycline-induced cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol.* 2006;48:2258-2262.
55. Avila MS, Ayub-Ferreira SM, de Barros Wanderley MR Jr., et al. Carvedilol for prevention of chemotherapy-related cardiotoxicity: the CECCY trial. *J Am Coll Cardiol.* 2018;71:2281-2290.
56. Cardinale D, Colombo A, Sandri MT, et al. Prevention of high-dose chemotherapy-induced cardiotoxicity in high-risk patients by angiotensin-converting enzyme inhibition. *Circulation.* 2006;114:2474-2481.
57. Tallaj JA, Franco V, Rayburn BK, et al. Response of doxorubicin-induced cardiomyopathy to the current management strategy of heart failure. *J Heart Lung Transplant.* 2005;24:2196-2201.
58. Lynce F, Barac A, Geng X, et al. Prospective evaluation of the cardiac safety of HER2-targeted therapies in patients with HER2-positive breast cancer and compromised heart function: the SAFE-HEaRt study. *Breast Cancer Res Treat.* 2019;175:595-603.
59. Bosch X, Rovira M, Sitges M, et al. Enalapril and carvedilol for preventing chemotherapy-induced left ventricular systolic dysfunction in patients with malignant hemopathies: the OVERCOME trial (preventiOn of left Ventricular dysfunction with Enalapril and caRvedilol in patients submitted to intensive

- Chemotherapy for the treatment of Malignant hEmopathies). *J Am Coll Cardiol.* 2013;61:2355-2362.
60. Ewer MS, Vooletich MT, Durand JB, et al. Reversibility of trastuzumab-related cardiotoxicity: new insights based on clinical course and response to medical treatment. *J Clin Oncol.* 2005;23:7820-7826.
61. Pituskin E, Mackey JR, Koshman S, et al. Multidisciplinary approach to novel therapies in cardio-oncology research (MANTICORE 101-Breast): a randomized trial for the prevention of trastuzumab-associated cardiotoxicity. *J Clin Oncol.* 2017;35:870-877.
62. Botteri E, Munzone E, Rotmensz N, et al. Therapeutic effect of beta-blockers in triple-negative breast cancer postmenopausal women. *Breast Cancer Res Treat.* 2013;140:567-575.
63. Powe DG, Voss MJ, Zanker KS, et al. Beta-blocker drug therapy reduces secondary cancer formation in breast cancer and improves cancer specific survival. *Oncotarget.* 2010;1:628-638.
64. Barron TI, Connolly RM, Sharp L, et al. Beta blockers and breast cancer mortality: a population-based study. *J Clin Oncol.* 2011;29:2635-2644.
65. Chang PY, Huang WY, Lin CL, et al. Propranolol reduces cancer risk: a population-based cohort study. *Medicine (Baltimore).* 2015;94:e1097.
66. Sloan EK, Priceman SJ, Cox BF, et al. The sympathetic nervous system induces a metastatic switch in primary breast cancer. *Cancer Res.* 2010;70:7042-7052.
67. Sood AK, Armaiz-Pena GN, Halder J, et al. Adrenergic modulation of focal adhesion kinase protects human ovarian cancer cells from anoikis. *J Clin Invest.* 2010;120:1515-1523.
68. Lutgendorf SK, Cole S, Costanzo E, et al. Stress-related mediators stimulate vascular endothelial growth factor secretion by two ovarian cancer cell lines. *Clin Cancer Res.* 2003;9:4514-4521.
69. Martin-Garcia A, Lopez-Fernandez T, Mitroi C, et al. Effectiveness of sacubitril-valsartan in cancer patients with heart failure. *ESC Heart Fail.* 2020;7:763-767.
70. Gregoriotti V, Fernandez TL, Costa D, et al. Use of sacubitril/valsartan in patients with cardiotoxicity and heart failure due to chemotherapy. *Cardiooncology.* 2020;6:24.
71. Arnett DK, Blumenthal RS, Albert MA, et al. 2019 ACC/AHA guideline on the primary prevention of cardiovascular disease: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Circulation.* 2019;140.
72. Capone ML, Tacconelli S, Di Francesco L, et al. Pharmacodynamics of cyclooxygenase inhibitors in humans. *Prostaglandins Other Lipid Mediat.* 2007;82:85-94.
73. Smyth EM, Grosser T, Wang M, et al. Prostanoids in health and disease. *J Lipid Res.* 2009;50 Suppl:S423-S428.
74. Patrignani P, Patrono C. Cyclooxygenase inhibitors: from pharmacology to clinical read-outs. *Biochim Biophys Acta.* 2015;1851:422-432.

75. Dixon DA, Blanco FF, Bruno A, et al. Mechanistic aspects of COX-2 expression in colorectal neoplasia. *Recent Results Cancer Res.* 2013;191:7–37.
76. Wang D, Dubois RN. The role of COX-2 in intestinal inflammation and colorectal cancer. *Oncogene.* 2010;29:781–788.
77. Zheng SL, Roddick AJ. Association of aspirin use for primary prevention with cardiovascular events and bleeding events: a systematic review and meta-analysis. *JAMA.* 2019;321:277–287.
78. Rothwell PM, Wilson M, Elwin CE, et al. Long-term effect of aspirin on colorectal cancer incidence and mortality: 20-year follow-up of five randomised trials. *Lancet.* 2010;376:1741–1750.
79. Rothwell PM, Price JF, Fowkes FG, et al. Short-term effects of daily aspirin on cancer incidence, mortality, and non-vascular death: analysis of the time course of risks and benefits in 51 randomised controlled trials. *Lancet.* 2012;379:1602–1612.
80. Dasa O, Pepine CJ, Pearson TA. Aspirin in primary prevention: what changed? A critical appraisal of current evidence. *Am J Cardiol.* 2020;141:38–48.
81. Detrano R, Guerci AD, Carr JJ, et al. Coronary calcium as a predictor of coronary events in four racial or ethnic groups. *N Engl J Med.* 2008;358:1336–1345.
82. Cooney MT, Dudina A, Whincup P, et al. Re-evaluating the Rose approach: comparative benefits of the population and high-risk preventive strategies. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil.* 2009;16:541–549.
83. Ferencik M, Pencina KM, Liu T, et al. Coronary artery calcium distribution is an independent predictor of incident major coronary heart disease events: results from the Framingham Heart Study. *Circ Cardiovasc Imaging.* 2017;10.
84. LaRosa JC, He J, Vupputuri S. Effect of statins on risk of coronary disease: a meta-analysis of randomized controlled trials. *JAMA.* 1999;282:2340–2346.
85. Ramasubbu K, Estep J, White DL, et al. Experimental and clinical basis for the use of statins in patients with ischemic and nonischemic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol.* 2008;51:415–426.
86. Zhou Q, Liao JK. Statins and cardiovascular diseases: from cholesterol lowering to pleiotropy. *Curr Pharm Des.* 2009;15:467–478.
87. Seicean S, Seicean A, Plana JC, et al. Effect of statin therapy on the risk for incident heart failure in patients with breast cancer receiving anthracycline chemotherapy: an observational clinical cohort study. *J Am Coll Cardiol.* 2012;60:2384–2390.
88. Sola S, Mir MQ, Lerakis S, et al. Atorvastatin improves left ventricular systolic function and serum markers of inflammation in nonischemic heart failure. *J Am Coll Cardiol.* 2006;47:332–337.
89. Mozaffarian D, Minami E, Letterer RA, et al. The effects of atorvastatin (10 mg) on systemic inflammation in heart failure. *Am J Cardiol.* 2005;96:1699–1704.

90. Tousoulis D, Antoniades C, Vassiliadou C, et al. Effects of combined administration of low dose atorvastatin and vitamin E on inflammatory markers and endothelial function in patients with heart failure. *Eur J Heart Fail.* 2005;7:1126–1132.
91. Acar Z, Kale A, Turgut M, et al. Efficiency of atorvastatin in the protection of anthracycline-induced cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol.* 2011;58:988–989.
92. Zhang DW, Garuti R, Tang WJ, et al. Structural requirements for PCSK9-mediated degradation of the low-density lipoprotein receptor. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2008;105:13045–13050.
93. Cohen JC, Boerwinkle E, Mosley TH Jr., et al. Sequence variations in PCSK9, low LDL, and protection against coronary heart disease. *N Engl J Med.* 2006;354:1264–1272.
94. Seidah NG, Abifadel M, Prost S, et al. The proprotein convertases in hypercholesterolemia and cardiovascular diseases: emphasis on proprotein convertase subtilisin/Kexin 9. *Pharmacol Rev.* 2017;69:33–52.
95. Giunzioni I, Tavori H, Covarrubias R, et al. Local effects of human PCSK9 on the atherosclerotic lesion. *J Pathol.* 2016;238:52–62.
96. Bai XQ, Peng J, Wang MM, et al. PCSK9: a potential regulator of apoE/apoER2 against inflammation in atherosclerosis? *Clin Chim Acta.* 2018;483:192–196.
97. Shapiro MD, Fazio S, Tavori H. Targeting PCSK9 for therapeutic gains. *Curr Atheroscler Rep.* 2015;17:499.
98. Bernelot Moens SJ, Neele AE, Kroon J, et al. PCSK9 monoclonal antibodies reverse the pro-inflammatory profile of monocytes in familial hypercholesterolaemia. *Eur Heart J.* 2017;38:1584–1593.
99. Nowak C, Arnlov J. A Mendelian randomization study of the effects of blood lipids on breast cancer risk. *Nat Commun.* 2018;9:3957.
100. Marx N, McGuire DK. Sodium-glucose cotransporter-2 inhibition for the reduction of cardiovascular events in high-risk patients with diabetes mellitus. *Eur Heart J.* 2016;37:3192–3200.
101. Heerspink HJ, Perkins BA, Fitchett DH, et al. Sodium glucose cotransporter 2 inhibitors in the treatment of diabetes mellitus: cardiovascular and kidney effects, potential mechanisms, and clinical applications. *Circulation.* 2016;134:752–772.
102. Cherney DZ, Perkins BA, Soleymanlou N, et al. The effect of empagliflozin on arterial stiffness and heart rate variability in subjects with uncomplicated type 1 diabetes mellitus. *Cardiovasc Diabetol.* 2014;13:28.
103. Zhang XL, Zhu QQ, Chen YH, et al. Cardiovascular safety, long-term noncardiovascular safety, and efficacy of sodium glucose cotransporter 2 inhibitors in patients with type 2 diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis with trial sequential analysis. *J Am Heart Assoc.* 2018;7:e007165.
104. Anker SD, Butler J, Filippatos GS, et al. Evaluation of the effects of sodium–glucose co-transporter 2 inhibition with empagliflozin on morbidity

and mortality in patients with chronic heart failure and a preserved ejection fraction: rationale for and design of the EMPEROR-Preserved Trial. *Eur J Heart Fail.* 2019;21:1279–1287.

105. Packer M, Butler J, Filippatos GS, et al. Evaluation of the effect of sodium–glucose co-transporter 2 inhibition with empagliflozin on morbidity and mortality of patients with chronic heart failure and a reduced ejection fraction: rationale for and design of the EMPEROR-Reduced trial. *Eur J Heart Fail.* 2019;21:1270–1278.

106. Staels B (2017) Cardiovascular protection by sodium glucose cotransporter 2 inhibitors: potential mechanisms *Am J Med* 130 S30–S39.

107. Mazurek T, Zhang L, Zalewski A, et al. Human epicardial adipose tissue is a source of inflammatory mediators. *Circulation.* 2003;108:2460–2466.

108. Drucker DJ. The cardiovascular biology of glucagon-like peptide-1. *Cell Metab.* 2016;24:15–30.

109. Meier JJ. GLP-1 receptor agonists for individualized treatment of type 2 diabetes mellitus. *Nat Rev Endocrinol.* 2012;8:728–742.

110. Leberherz C, Schlieper G, Mollmann J, et al. GLP-1 levels predict mortality in patients with critical illness as well as end-stage renal disease. *Am J Med.* 2017;130:833–841.e3.

111. Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K, et al. Liraglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2016;375:311–322.

112. Holman RR, Bethel MA, Mentz RJ, et al. Effects of once-weekly exenatide on cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2017;377:1228–1239.

113. Zhang FF, Kelly MJ, Must A. Early nutrition and physical activity interventions in childhood cancer survivors. *Curr Obes Rep.* 2017;6:168–177.

114. Chow EJ, Pihoker C, Hunt K, et al. Obesity and hypertension among children after treatment for acute lymphoblastic leukemia. *Cancer.* 2007;110:2313–2320.

115. Jones LW, Liu Q, Armstrong GT, et al. Exercise and risk of major cardiovascular events in adult survivors of childhood Hodgkin lymphoma: a report from the childhood cancer survivor study. *J Clin Oncol.* 2014;32:3643–3650.

116. Timm KN, Tyler DJ. The role of AMPK activation for cardioprotection in doxorubicin-induced cardiotoxicity. *Cardiovasc Drugs Ther.* 2020;34:255–269.

117. Bhave M, Shah AN, Akhter N, et al. An update on the risk prediction and prevention of anticancer therapy-induced cardiotoxicity. *Curr Opin Oncol.* 2014;26:590–599.

118. Kalam K, Marwick TH. Role of cardioprotective therapy for prevention of cardiotoxicity with chemotherapy: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Cancer.* 2013;49:2900–2909.

119. Lipshultz SE, Adams MJ, Colan SD, et al. Long-term cardiovascular toxicity in children, adolescents, and young adults who receive cancer

therapy: pathophysiology, course, monitoring, management, prevention, and research directions: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2013;128:1927–1995.

120. Limat S, Demesmay K, Fagnoni P, et al. Cost effectiveness of cardioprotective strategies in patients with aggressive non-Hodgkin's lymphoma. *Clin Drug Investig*. 2005;25:719–729.

121. Lipshultz SE, Lipsitz SR, Sallan SE, et al. Long-term enalapril therapy for left ventricular dysfunction in doxorubicin-treated survivors of childhood cancer. *J Clin Oncol*. 2002;20:4517–4522.

122. Silber JH, Cnaan A, Clark BJ, et al. Enalapril to prevent cardiac function decline in long-term survivors of pediatric cancer exposed to anthracyclines. *J Clin Oncol*. 2004;22:820–828.

123. Yuan S, Carter P, Bruzelius M, et al. Effects of tumour necrosis factor on cardiovascular disease and cancer: a two-sample Mendelian randomization study. *EBioMedicine*. 2020;59:102956.

124. Branen L, Hovgaard L, Nitulescu M, et al. Inhibition of tumor necrosis factor-alpha reduces atherosclerosis in apolipoproteinE knockout mice. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2004;24:2137–2142.

125. Greenberg JD, Furer V, Farkouh ME. Cardiovascular safety of biologic therapies for the treatment of RA. *Nat Rev Rheumatol*. 2011;8:13–21.

126. Ridker PM, Rifai N, Pfeffer M, et al. Elevation of tumor necrosis factor-alpha and increased risk of recurrent coronary events after myocardial infarction. *Circulation*. 2000;101:2149–2153.

127. Ruperto N, Brunner HI, Quartier P, et al. Two randomized trials of canakinumab in systemic juvenile idiopathic arthritis. *N Engl J Med*. 2012;367:2396–2406.

128. Tardif JC, Kouz S, Waters DD, et al. Efficacy and safety of low-dose colchicine after myocardial infarction. *N Engl J Med*. 2019;381(26):2497-505.

129. Ridker PM, Howard CP, Walter V, et al. Effects of interleukin-1beta inhibition with canakinumab on hemoglobin A1c, lipids, C-reactive protein, interleukin-6, and fibrinogen: a phase IIb randomized, placebo-controlled trial. *Circulation*. 2012;126:2739–2748.

131. Mann DL, McMurray JJ, Packer M, et al. Targeted anticytokine therapy in patients with chronic heart failure: results of the Randomized Etanercept Worldwide Evaluation (RENEWAL). *Circulation*. 2004;109:1594–1602.

132. Chung ES, Packer M, Lo KH, et al. Randomized, double-blind, placebo-controlled, pilot trial of infliximab, a chimeric monoclonal antibody to tumor necrosis factor-alpha, in patients with moderate-to-severe heart failure: results of the anti-TNF Therapy Against Congestive Heart Failure (ATTACH) trial. *Circulation*. 2003;107:3133–3140.

CAPÍTULO 22

EFEITOS HEMATOLÓGICOS NA FUNÇÃO CARDIOVASCULAR: UMA EXPLORAÇÃO DE SUAS ASSOCIAÇÕES PATOFISIOLÓGICAS

Andrews Gustavo de Carvalho Bernardes;
Carlos Alberto Rocha Wollmann;
Claudina Mendes Horevicht;
Indiorany Augusto Barbosa dos Santos Ferreira;
José Carlos Figueredo;
Maira Duarte Ferreira;
Marcelo Canêjo Sá;
Paula de Mendonça Senra;
Priscila Iamusa Siqueira Crepaldi.

RESUMO

Distúrbios hematológicos e doenças cardiovasculares são entidades clínicas interrelacionadas, cuja compreensão das conexões fisiopatológicas tem se tornado cada vez mais relevante na prática clínica. A interação entre o sistema hematológico e o sistema cardiovascular é complexa e multifacetada, influenciando tanto a fisiologia normal quanto o desenvolvimento de patologias. Distúrbios hematológicos, como anemia, trombocitopenia e distúrbios de coagulação, podem afetar diretamente a função cardíaca e vascular. Por exemplo, a anemia diminui a capacidade de transporte de oxigênio, aumentando a demanda cardíaca e podendo levar à insuficiência cardíaca. Da mesma forma, distúrbios de coagulação podem predispor a eventos trombóticos, como infarto do miocárdio e acidente vascular cerebral. Por outro lado, doenças cardiovasculares, como doença arterial coronariana, hipertensão e insuficiência cardíaca, podem desencadear respostas hematológicas, como a ativação plaquetária e a inflamação sistêmica, que por sua vez contribuem para o desenvolvimento de complicações hematológicas, como trombose venosa e anemia de doença crônica. A compreensão dessas inter-relações é relevante para o diagnóstico e o manejo clínico eficaz dessas condições. Abordagens terapêuticas que visam tanto o sistema hematológico quanto o cardiovascular podem ser necessárias para otimizar os resultados clínicos em pacientes com essas comorbidades. Portanto, uma abordagem integrada e multidisciplinar é essencial para o tratamento bem-sucedido de pacientes com distúrbios hematológicos e doenças cardiovasculares, destacando a importância da colaboração entre

hematologistas, cardiologistas e outros profissionais de saúde na gestão dessas condições complexas.

Palavras-chave: Doenças hematológicas. Anemia. Trombocitopenia. Insuficiência cardíaca. Hemoglobinopatias

1. A IMPORTÂNCIA DO RDW

As hemácias são células sanguíneas não nucleadas, com formato tipicamente oval bicôncavo, com diâmetro de 6 a 8 μm e espessura de 2 μm . Seu volume normal varia de 80 a 100 femtolitros (fL), mas diferentes condições fisiológicas e patológicas podem aumentar o grau de anisocitose. A largura de distribuição das hemácias (RDW) é uma medida quantitativa da variação no tamanho dos eritrócitos circulantes, que tem causado um interesse crescente como marcador diagnóstico e prognóstico em várias doenças¹. O RDW foi introduzido como um novo preditor inflamatório em vários distúrbios, incluindo condições intestinais funcionais², doenças autoimunes^{3,4}, câncer⁵, COVID-19 e nas internações hospitalares de indivíduos com condições crônicas⁶.

A largura de distribuição dos glóbulos vermelhos é calculada pelos analisadores hematológicos, simplesmente dividindo o desvio padrão (DP) do volume corpuscular médio (VCM) pelo VCM e multiplicando por 100 para produzir um valor percentual. Como os métodos de medição do tamanho das hemácias, o instrumento e os métodos estatísticos variam em muitos laboratórios, não existe um intervalo de referência comum estabelecido até agora. O intervalo de referência normal do RDW que a maioria dos laboratórios utiliza varia aproximadamente entre 11e 15%⁷.

Um valor de RDW abaixo do intervalo de referência é considerado sem relevância clínica, enquanto um valor de RDW aumentado reflete uma maior diferença no tamanho dos eritrócitos, que pode ser decorrente da presença de eritrócitos menores ou maiores, ou ambos. Um RDW elevado geralmente resulta da produção aumentada ou ineficaz de hemácias e da sua fragmentação ou destruição excessiva⁸. Sendo assim, o RDW está elevado em pacientes com anemia ferropriva, anemia megaloblástica, síndrome mielodisplásica, anemia hemolítica, insuficiência hepática, doença falciforme e transfusões de sangue⁹. A largura de distribuição das hemácias, juntamente com o VCM, tem sido utilizada quase exclusivamente para o diagnóstico diferencial de anemias. Porém, é um parâmetro quase desconhecido ao qual poucos profissionais de saúde se atentam ao avaliar a contagem de células sanguíneas¹.

Além dos distúrbios de hemácias, doenças cardiovasculares (DCV), como insuficiência cardíaca (IC); doença cerebrovascular isquêmica, incluindo acidente vascular cerebral (AVC); síndrome coronariana aguda (SCA); doença arterial periférica (DAP); hipertensão; e fibrilação atrial (FA) estão frequentemente associadas a um alto grau de anisocitose¹⁰. Considerando que tanto o RDW como as condições

cardiovasculares estão associados à inflamação, o RDW também pode estar relacionado às DCV¹¹.

Em comparação ao câncer e às doenças transmissíveis, as DCV continuam a ser a causa de morte mais comum em todo o mundo. A avaliação e estratificação adequada do risco, assim como a avaliação do prognóstico para pacientes com DCV, são fundamentais. O diagnóstico de DCV depende principalmente da análise clínica, de imagem e de parâmetros bioquímicos (troponina, proteína C reativa, peptídeo natriurético tipo B, mioglobina), mas os biomarcadores que poderiam ser comumente usados em diferentes práticas clínicas são limitados¹². Biomarcadores cardíacos anatômicos e eletrofisiológicos não invasivos também são comumente usados como marcadores substitutos de DCV, especialmente em sua fase aguda^{13,14}.

O biomarcador é definido como uma característica medida objetivamente e avaliada como um indicador de processos biológicos normais, processos patogênicos ou respostas farmacológicas à intervenção terapêutica. Os biomarcadores diagnósticos ideais devem ser altamente específicos, sensíveis, rapidamente disponíveis, baratos e não invasivos¹⁵. Pesquisadores e profissionais da saúde há anos têm buscado encontrar o biomarcador ideal para auxiliar na identificação, prevenção precoce, intervenção e terapia para prevenir eventos cardiovasculares adversos¹⁶.

Uma das possibilidades atuais é o RDW, cujo valor laboratorial de rotina é relatado como um componente do hemograma completo padrão (CBC), sem a necessidade de procedimentos extras. Atualmente, evidências têm demonstrado que o RDW tem capacidade de fornecer informações valiosas para o diagnóstico de diferentes doenças e para estabelecer o prognóstico a curto e longo prazo em pacientes com DCV¹⁶. Nesse caso, sugere-se que a alteração no nível de RDW pode ser um marcador preditivo de morbidade e mortalidade em DCV. No entanto, os mecanismos subjacentes que determinam se o aumento da heterogeneidade é causa ou consequência de outras condições fisiopatológicas permanecem obscuros¹⁷.

2. DISTÚRBIOS HEMATOLÓGICOS E DOENÇAS CARDIOVASCULARES

2.1 ANEMIA

A anemia grave – hematócrito geralmente igual ou inferior a 27% – altera a função cardiovascular, levando inicialmente a um aumento acentuado no débito cardíaco e, com anemia profunda, insuficiência cardíaca (IC) de alto débito. Geralmente, o paciente com anemia profunda a anemia manifesta taquicardia, precórdio hiperativo, pressão de pulso ampla, pulsos periféricos limitados e sopro sistólico de ejeção. Uma terceira bulha cardíaca também pode estar presente. A hipóxia tecidual associada à redução da viscosidade sanguínea leva à redução da resistência vascular sistêmica e ao aumento do débito cardíaco na anemia grave. A anemia prolongada e grave leva à dilatação cardíaca e hipertrofia ventricular^{18,19}.

Pacientes com anemia grave e crônica podem desenvolver descompensação cardiovascular grave após um período de IC de alto débito. Conforme o fornecimento de oxigênio ao tecido diminui, devido à anemia profunda, a curva de dissociação hemoglobina-oxigênio se desloca para a direita, resultando na liberação de mais oxigênio da hemoglobina. Isso se deve a uma série de fatores, incluindo um aumento da concentração de 2,3-difosfoglicerato (2,3-DPG) nas hemácias, que afeta a ligação e liberação de oxigênio pela hemoglobina. O aumento de 2,3-DPG desloca a curva de dissociação hemoglobina-oxigênio para a direita, permitindo uma maior liberação de oxigênio das hemácias em qualquer nível de PO_2 ^{18,19}.

A anemia grave é um problema importante em pacientes com doença coronariana subjacente, pois a redução adicional no fornecimento de oxigênio às regiões do miocárdio supridas por artérias coronárias estenóticas pode ocasionar angina ou mesmo infarto do miocárdio (IM). A anemia crônica grave, por sua vez, pode resultar em cardiomiopatia dilatada e conversão de (IC) de alto débito para um estado de baixo débito. Para proteger a função cardiovascular, portanto, é importante avaliar as razões da anemia e corrigir quaisquer causas reversíveis. A transfusão pode ser necessária para pacientes com síndromes de doença coronariana instável – angina instável ou IM. A abordagem inicial da anemia deve ser a determinação da causa subjacente^{18,19}.

Dois exames laboratoriais importantes para a avaliação são o exame do esfregaço de sangue periférico e a contagem de reticulócitos corrigida para a contagem de hemácias – contagem absoluta de reticulócitos. O esfregaço de sangue revelará anormalidades morfológicas das hemácias, o que pode sugerir a causa da anemia. Uma contagem absoluta baixa de reticulócitos indica que a anemia é decorrente de um problema intrínseco à medula óssea ou à falta de precursores como ácido fólico, vitamina B12 ou ferro. Um aumento na contagem absoluta de reticulócitos, por sua vez, indica uma resposta a sangramento ou hemólise^{18,19}.

Uma contagem baixa de reticulócitos e uma concentração de hemoglobina que diminui rapidamente sugerem sangramento contínuo ou hemólise sem resposta adequada da medula óssea. As causas da insuficiência da medula óssea devem ser avaliadas. Caso exista comprometimento cardiovascular, o quadro agudo pode exigir transfusão de sangue. As anemias hemolíticas apresentam problemas adicionais, pois podem ser contínuas, resistentes à transfusão ou, no caso de anemias hemolíticas imunológicas, difíceis de prova cruzada para transfusão^{18,19}.

2.2 ANEMIA FALCIFORME

A anemia falciforme é causada por uma mutação do 6º aminoácido da cadeia β -globina do ácido glutâmico para valina, resultando em hemoglobina S. Essa molécula tem a capacidade de formar estruturas alongadas semelhantes a cristais – conhecidas como tactoídes –, que transmitem uma forma crescente ou de foice no eritrócito, principalmente em

associação com a redução da concentração de oxigênio nos tecidos. Quando os eritrócitos se tornam alongados in vivo, têm um tempo de sobrevivência reduzido e uma tendência a se aglomerar, obstruindo o fluxo sanguíneo. Afro-americanos e africanos desenvolvem anemia falciforme devido a uma alta frequência do gene da hemoglobina S. Uma pessoa heterozigota para hemoglobina S (traço falciforme) geralmente não é anêmica e raramente apresenta sintomas, exceto em grandes altitudes ou em associação com o desenvolvimento de hipoxemia acentuada^{20,21}.

Como a hipertonicidade e as baixas tensões de oxigênio na medula renal causam infartos locais, a isostenúria e a necrose papilar renal são comuns na idade adulta. Porém, pacientes homozigotos para hemoglobina S – doença falciforme – com frequência sofrem crises dolorosas aproximadamente aos 6 meses de idade e sintomas recorrentes posteriores. Assim como acontece com outras anemias crônicas, o coração e o débito cardíaco aumentam. A tendência das células falciformes de obstruir os vasos, no entanto, pode levar a infarto pulmonar, miocárdico, cerebral e ósseo ou à oclusão de uma artéria periférica. O infarto pulmonar é uma complicação comum da anemia falciforme, causado por trombose in situ^{20,21}.

Outros sintomas comuns são comprometimento crônico da função renal, infarto ósseo e suscetibilidade a infecções como consequência da autoesplenectomia que ocorre com infartos repetidos do baço. Hemólise grave geralmente é encontrada nesses pacientes. Crises falciformes intermitentes caracterizadas por fortes dores musculares, dores ósseas, rabdomiólise, hemólise grave e febre ocorrem de forma intermitente. Esses episódios podem ser iniciados por depleção de volume, infecção ou alterações eletrolíticas. O tratamento inclui repouso no leito, infusão de volume para reidratação e alívio da dor com opiáceos. A transfusão não é indicada rotineiramente. A exsanguineotransfusão é indicada para infarto pulmonar maciço – crise torácica – ou antes de cirurgia de grande porte^{20,21}.

Uma direção de pesquisa promissora para o tratamento da anemia falciforme tem sido o uso de medicamentos para induzir a síntese de hemoglobina fetal. A hidroxiuréia – medicamento utilizado no tratamento da trombocitose e da policitemia vera – parece ter benefício terapêutico. Após sua administração pode ocorrer um aumento no nível de hemoglobina fetal em associação com uma elevação acentuada no volume de glóbulos vermelhos^{22,23}.

O potencial para o desenvolvimento de neutropenia pode ser tratado com a redução da dose de hidroxiureia. Foi observada uma diminuição no número de episódios vaso-oclusivos em alguns pacientes adultos tratados com o medicamento. A administração de outros agentes, como a eritropoietina, juntamente com a hidroxiuréia, pode aumentar a produção de hemoglobina fetal. A aplicação da terapia genética à doença falciforme pode ser possível com a inserção de β -globina normal e genes reguladores no núcleo das células estaminais, que podem resultar na cura da doença falciforme²⁴.

2.3 TALASSEMIA

Pacientes com talassemia apresentam uma combinação de hemólise e eritropoiese ineficaz. As talassemias são doenças hereditárias causadas por uma diminuição na produção de cadeias de globina. Os principais tipos são a α -talassemia – em que a síntese da cadeia α é ausente ou reduzida – e a β -talassemia – em que a síntese da cadeia β é ausente ou reduzida. Essas anomalias são mais comuns em pessoas de ascendência mediterrânea e também ocorrem em afro-americanos, especialmente em associação com o traço falciforme. Eles são herdados como defeitos autossômicos dominantes. A redução da produção de hemoglobina A causa eritrócitos microcíticos e hipocrômicos. Geralmente, essas células têm formato de alvo e apresentam pontilhado basofílico. Após exclusão da deficiência de ferro, o diagnóstico de talassemia é confirmado por eletroforese quantitativa de hemoglobina ou análise Southern blot^{25,26}.

Em pacientes com talassemia maior, a anemia grave se desenvolve com mais frequência a partir dos 20 anos de idade. O desenvolvimento de IC congestiva ou morte súbita associada a arritmias ocorre com extensa deposição de ferro em muitos órgãos, incluindo o coração, com envolvimento do nódulo atrioventricular. O transplante de medula óssea tem sido utilizado com sucesso em casos graves, sendo mais eficaz na infância, antes que a deposição de ferro cause danos aos órgãos^{25,26}.

2.4 ANEMIAS HEMOLÍTICAS

As anemias hemolíticas são caracterizadas pela destruição prematura de hemácias, devido a causas mecânicas, mecanismos imunológicos ou defeitos intrínsecos ao eritrócito. A hemólise mecânica está associada a forças de cisalhamento de fluidos muito elevadas, decorrente da microvasculatura danificada; malformações atrioventriculares, incluindo derivações atrioventriculares; válvulas cardíacas protéticas, muitas vezes associadas a regurgitação paravalvar, enxertos protéticos ou remendos; estenose valvular aórtica grave; e jatos regurgitantes, como os que ocorrem com aneurismas do seio de Valsalva rompidos. Esses pacientes podem apresentar evidências de fragmentação de hemácias, incluindo esquistócitos, células esporas e microesferócitos nos esfregaços de sangue periférico²⁷⁻²⁹.

A hemólise imunomediada pode ser decorrente de autoanticorpos ou aloanticorpos direcionados contra hemácias ou ao uso de alguns medicamentos. Os eritrócitos são, na maioria, esferocíticos, com defeitos intrínsecos que incluem anormalidades do citoesqueleto da membrana, hemoglobinopatias ou defeitos enzimáticos nas vias que mantêm um meio intracelular redutor adequado. Os eritrócitos podem ser células esferocíticas, eliptocíticas ou mordidas ou blister, ou podem conter inclusões de hemoglobina precipitada. Pacientes com anemia falciforme desenvolvem hemólise profunda²⁷⁻²⁹.

Na anemia hemolítica, a contagem absoluta de reticulócitos está aumentada, a anemia está presente e pode haver uma elevação da

desidrogenase láctica (LDH) sérica, da hemoglobina livre no plasma, uma redução da haptoglobina sérica – a haptoglobina se liga à hemoglobina livre e pode estar esgotada na circulação sistêmica com hemólise grave –, além de níveis elevados de bilirrubina indireta. A tira reagente de urina pode apresentar uma reação sanguínea positiva, sem eritrócitos observados na microscopia. Uma indicação de descompensação da medula óssea é uma baixa contagem de reticulócitos com anemia rapidamente progressiva²⁷⁻²⁹.

As consequências da anemia hemolítica são semelhantes às da anemia e, nas formas graves, podem levar de forma aguda a aumento da frequência cardíaca, pressão de pulso ampla e sopro sistólico de ejeção. O desenvolvimento inicial de um estado cardíaco de alto débito é seguido pelo desenvolvimento de hipertrofia ventricular, cardiomiopatia dilatada e um estado de baixo débito. Assim como acontece com outras formas de anemia, o desenvolvimento súbito de anemia grave pode resultar em lesões cerebrais ou cardíacas, incluindo IM ou AVC, como consequência de uma maior exacerbação da hipoxemia tecidual. Outras causas de anemia hemolítica importantes em pacientes com doenças cardíacas incluem²⁷⁻²⁹:

2.4.1 Circulação cardiopulmonar

Procedimentos longos de circulação extracorpórea podem estar associados ao desenvolvimento de hemólise intravascular. Foi demonstrado que fantasmas de eritrócitos lisados são revestidos com o complexo de complemento C5b-C9²⁷. Possivelmente, a via do complemento é ativada à medida que o sangue passa pelo oxigenador. Embora o líquido pericárdico tenha sido envolvido na causa de hemólise, dados de um estudo verificaram uma correlação direta com a quantidade de dano tecidual e a exposição do sangue às superfícies cruas, não relacionada ao líquido pericárdico per se²⁸. O resgate de sangue intraoperatório também pode contribuir para a recuperação mediada pelo complemento ou pela destruição mecânica das células sanguíneas. No pós-operatório, o paciente pode estar anêmico com evidência de fragmentação de hemácias. Esses problemas são autolimitados após o término da circulação extracorpórea. Devido à presença de hemoglobina livre no plasma, que é nefrotóxica, é preciso manter atenção à função renal²⁷.

2.4.2 Microangiopatia trombótica

Vários distúrbios relacionados de mecanismo desconhecido são púrpura trombocitopênica trombótica (PTT); síndrome hemolítico-urêmica; e síndrome de hemólise associada à gravidez, enzimas hepáticas elevadas e plaquetas baixas (síndrome HELLP). Todos são caracterizados por fragmentação mecânica de eritrócitos em microvasculatura parcialmente ocluída – anemia hemolítica microangiopática – e formação de trombos plaquetários em órgãos críticos. Na púrpura trombocitopênica, um sinal de apresentação pode ser isquemia miocárdica. A combinação de anemia hemolítica mecânica com esquistócitos, teste direto de antiglobulina negativo

e trombocitopenia são indícios relacionados. A terapia apropriada é transfusão de plasmaférese total diária e esteroides²⁷.

2.4.3 Hemoglobinúria paroxística noturna

Trata-se de um distúrbio decorrente de deficiências, em particular, alterações pós-traducionais de algumas proteínas da superfície celular que requerem âncoras de fosfoinositol glicano (PIG). É um distúrbio clonal de células-tronco hematopoéticas que resulta em pancitopenia leve a moderada e frequentemente em venosa ou trombose arterial. Isso pode ocorrer em locais incomuns, como a veia hepática (síndrome de Budd-Chiari). As células sanguíneas na hemoglobinúria paroxística noturna são sensíveis à lise do complemento, mais em meio ácido, devido à perda de proteínas reguladoras do complemento que requerem âncoras PIG. Essa é a base do teste de Ham, que em muitos centros, promove a análise citométrica de fluxo de moléculas PIGanchored (CD55 e CD59). Antes da realização de cirurgia cardiovascular em um indivíduo com hemoglobinúria paroxística noturna, a exsanguineotransfusão deve ser considerada, devido à ativação do complemento e outros distúrbios metabólicos induzidos pela circulação extracorpórea²⁹.

2.4.4 Hipertermia

Quando expostos a uma temperatura de 49°C in vitro, os eritrócitos normais se fragmentam. Em algumas anemias hemolíticas hereditárias, isso pode ocorrer em temperaturas tão baixas quanto 46°C. Assim, a exposição a temperaturas aumentadas na forma de aquecedores de células usados para levar os eritrócitos transfundidos à temperatura corporal antes da infusão pode levar à hemólise. Em pacientes com queimaduras raras ou com hipertermia grave, pode ocorrer hemólise sistêmica. O esfregaço de sangue pode mostrar formação característica de bolhas eritrocitárias, conhecida como piropoiquilocitose²⁷.

2.5 ERITROCITOSE

A principal função dos eritrócitos é fornecer oxigênio dos pulmões aos tecidos. O transporte de oxigênio é um processo complexo, que envolve vários sistemas, incluindo frequência e volume ventilatório, capacidade de difusão pulmonar, débito cardíaco, massa de hemácias, afinidade hemoglobina-oxigênio, fluxo sanguíneo regional e densidade capilar tecidual, assim como tensão sistêmica de oxigênio. A manutenção da massa de hemácias é um aspecto importante. Alterações agudas na demanda tecidual de oxigênio ou na tensão sistêmica de oxigênio são geralmente atendidas por alterações na frequência e no volume ventilatório, no débito cardíaco, na distribuição do fluxo sanguíneo e na afinidade hemoglobina-oxigênio³⁰.

Reduções na concentração sistêmica de oxigênio provocam mudanças na massa de hemácias, no volume plasmático e, durante um longo período de tempo, na vascularização no nível capilar. A eritrocitose –

aumento na hemoglobina, no hematócrito e no número de hemácias – pode ser um distúrbio primário da medula óssea (policitemia vera) ou secundário à hipóxia tecidual sustentada ou a uma hemoglobina anormal com alta afinidade pelo oxigênio. As formas secundárias de eritrocitose estão associadas ao aumento da produção de eritropoietina, um hormônio glicoproteico produzido principalmente nos rins de adultos, que regula a produção de hemácias³⁰.

Tumores raros produzem eritropoietina ectópica. Um aumento na viscosidade do sangue se desenvolve como consequência do aumento do hematócrito e leva a uma diminuição na oxigenação dos tecidos. Quando um nível reprodutível de hematócrito ou hemoglobina é observado, é importante identificar as causas da eritrocitose. Um aumento na massa de hemácias e um volume plasmático normal devem ser avaliados com um estudo de diluição de isótopos para distinguir a eritrocitose da eritrocitose espúria (fenômeno de Gaisbock), decorrente de uma redução do volume plasmático e um aumento relativo do hematócrito. Geralmente é observada em indivíduos magros, hipertensos e do tipo A, em associação com o tabagismo. A policitemia vera pode ser diferenciada das formas secundárias de eritrocitose por esplenomegalia, contagem elevada de leucócitos ou plaquetas e ausência de qualquer um dos fatores que podem causar eritrocitose secundária. O nível sérico de eritropoietina pode ser útil se estiver elevado, indicando hipóxia contínua. Em pacientes com policitemia vera ou hipóxia compensada, o nível sérico de eritropoietina imunorreativa é normal ou baixo^{31,32}.

Uma avaliação da tensão arterial e da saturação arterial de oxigênio é necessária na avaliação de pacientes com eritrocitose, pois a hipóxia pode ser um fator corrigível. Uma saturação de oxigênio baixa para a tensão medida de oxigênio (PO₂) indica a presença de metemoglobina, carboxiemoglobina ou uma variante anormal da hemoglobina. Em pacientes com cardiopatia congênita e shunts da direita para a esquerda no nível atrial ou ventricular ou em associação com persistência do canal arterial, a hipoxemia não é corrigível sem a correção do shunt. Quando há hipertensão pulmonar fixa grave, pode ser necessário transplante de coração e pulmão³¹.

A hipóxia que ocorre com doença pulmonar crônica representa um problema clínico complicado, especialmente quando associada a enfisema grave e aumento nos níveis de PCO₂. A doença cardíaca congênita, com desvio da direita para a esquerda, é associada ao desenvolvimento de eritrocitose. A flebotomia resulta em aumento acentuado da eritropoietina sérica, devido à reversão da eritrocitose compensatória. A necessidade e a frequência da flebotomia devem ser avaliadas pela resposta sintomática do paciente ou pelo nível sérico de eritropoietina, como medida da hipóxia tecidual. Alguns desses pacientes apresentam coagulopatia com baixa contagem de fibrinogênio e plaquetas³¹.

Porém, a flebotomia limitada é sintomaticamente benéfica em crianças com doença cardíaca congênita cianótica e pode melhorar a

coagulopatia. Quando bem tolerada, deve ser continuada até o hematócrito estar abaixo de 45%. Níveis persistentemente mais elevados de hematócrito estão associados a reduções no fluxo sanguíneo cerebral. A flebotomia sustentada causa deficiência de ferro, o que ajuda a controlar a massa de hemácias e o hematócrito. Agentes quimioterápicos não são usados para redução da massa de hemácias em indivíduos com cardiopatia congênita cianótica. Todos os pacientes com eritrocitose terão um tempo de protrombina elevado e um tempo de tromboplastina parcial ativada, pois a quantidade de anticoagulante no tubo de ensaio é calibrada para uma proporção normal de plasma para eritrócitos^{33,34}.

2.6 TROMBOCITOSE DE PLAQUETAS

A trombocitose pode ocorrer como consequência de trombocitemia primária ou ser secundária a anormalidades sistêmicas, incluindo deficiência de ferro, estados inflamatórios graves e determinados tipos de câncer. A trombocitose secundária é mais relacionada a níveis plasmáticos elevados de interleucina-6 e proteína C reativa, enquanto a trombocitemia primária é um distúrbio mieloproliferativo crônico, caracterizado por uma proliferação sustentada de megacariócitos, levando ao aumento do número de plaquetas circulantes. Contagens de plaquetas superiores a 600.000/mm³ em associação com hiperplasia de megacariócitos da medula óssea, esplenomegalia e um curso clínico marcado por episódios hemorrágicos ou trombóticos podem ocorrer nessa anormalidade. O distúrbio afeta principalmente pessoas com idade média entre 50 e 60 anos. Não há predileção sexual, embora haja um segundo pico de frequência em mulheres jovens, com cerca de 30 anos de idade³⁵.

Foi demonstrado que os pacientes acometidos têm tempos de sobrevivência plaquetária normais ou quase normais. Porém, estima-se que a produção eficaz de plaquetas aumente até 10 vezes em um grupo determinado. A maioria dos problemas clínicos relacionados à trombocitemia primária acontece com contagens de plaquetas superiores a 700.000/mm³ e incluem eventos hemorrágicos e trombóticos^{36,37}. Essas complicações são mais observadas em idosos. Porém, pacientes mais jovens também podem apresentar eventos trombóticos, incluindo AVC e IM. A trombocitemia secundária raramente causa complicações hemorrágicas ou trombóticas³⁸.

As plaquetas em pacientes com trombocitemia primária são qualitativamente anormais, incluindo aumento da reatividade plaquetária^{38,39}. Um ensaio de trombopoietina pode ajudar a distinguir trombocitemia primária e secundária. O nível de trombopoietina, por sua vez, é mais elevado na trombocitemia primária do que na secundária. Níveis acima de 500 pg/mL são preditivos de um processo primário, mas níveis inferiores não são indicativos. Considera-se que a trombocitose na trombocitemia secundária é mediada por citocinas inflamatórias, como a interleucina-6. As manifestações clínicas do aumento acentuado da contagem de plaquetas variam entre paciente⁴⁰.

Alguns pacientes chegam ao atendimento clínico acidentalmente, como resultado da detecção da contagem elevada de plaquetas durante uma contagem de células sanguíneas de rotina. Cerca de 13 a 37% dos pacientes relacionam sintomas devido a eventos hemorrágicos, enquanto 22 a 84% dos pacientes relatam complicações tromboembólicas^{38,39}. Os sintomas referentes à circulação cerebral posterior são comuns. Sabe-se que ocorrem tromboes de grandes artérias⁴¹.

Os pacientes podem apresentar angina, IM e AVC relacionados a aumentos extremos na contagem de plaquetas, muitas vezes superiores a 1 milhão/mm³, tanto na presença como na ausência de aterosclerose vascular significativa. A magnitude da trombocitose não prevê um evento trombótico ou hemorrágico. O uso de agentes que interferem na agregação plaquetária é um problema difícil. Pacientes com trombocitemia primária apresentam predisposição a hemorragia, que provavelmente será potencializada pelo uso de medicamentos que interferem na agregação plaquetária. Porém, foi relatado que ataques isquêmicos transitórios associados à trombocitemia primária respondem rapidamente à aspirina isoladamente e à aspirina e dipiridamol em combinação^{42,43}.

Hehlmann et al³⁸ relataram o tratamento de 46 pacientes com trombocitemia primária com 250 mg de aspirina/dia sem registrar sangramento com complicações significativas. Em pacientes que apresentam síndromes de insuficiência arterial, incluindo ataques isquêmicos transitórios, angina de peito, infarto agudo do miocárdio (IAM), isquemia de membros inferiores ou comprometimento da função renal, não há controvérsia sobre a necessidade de diminuir a contagem de plaquetas e tratar com agentes que interferem com agregação plaquetária. Muitas vezes, busca-se normalizar a contagem de plaquetas ou atingir uma contagem de plaquetas em que os sintomas desaparecem sem causar anemia profunda ou leucopenia associada à administração de agentes quimioterápicos, incluindo hidroxiureia, busulfano, melfalano, clorambucila, entre outros^{44,45}.

A hidroxiureia pode ser o agente de escolha, pois reduz a contagem de plaquetas de forma relativamente rápida e muitas vezes pode ser encontrada uma dose que mantenha a contagem de plaquetas em um nível que evita sintomas vasculares oclusivos sem causar leucopenia profunda. Membro da série imidazo-(2,1-b)-quianazolin-2-1 da composição unds, a anagrelida é capaz de tratar contagens de plaquetas gravemente elevadas associadas a sintomas vaso-oclusivos. Esse medicamento inibe a maturação de megacariócitos e a liberação de plaquetas⁴⁶.

A terapia de manutenção de 1 a 4 mg/dia resultou em uma redução na contagem de plaquetas para períodos prolongados de tempo e pode ser eficaz em pacientes resistentes à hidroxiureia. Uma decisão difícil é se os pacientes com trombocitemia primária em que a elevação da contagem de plaquetas é detectada fortuitamente e que são assintomáticos devem ser tratados com agentes como hidroxiureia ou anagrelida. Indivíduos com esse problema apresentam complicações tromboembólicas pouco frequentes, mas

potencialmente perigosas, que ocorrem intermitentemente com longos períodos de tempo sem eventos com risco de vida⁴⁶.

Portanto, em pacientes jovens, pode ser razoável suspender a terapia quando são assintomáticos, até o desenvolvimento de um evento trombótico ou hemorrágico clinicamente significativo. Em idosos com probabilidade de ter doença vaso-oclusiva importante pode ser mais indicado administrar terapia que reduza a contagem de plaquetas para níveis mais seguros^{35,47}.

A probabilidade de um paciente com trombocitemia primária sobreviver 10 anos, a partir do momento da detecção, é estimada entre 64% e 80%. Problemas obstétricos ocorrem com frequência, incluindo abortos espontâneos e partos prematuros. Quando ocorre a morte, muitas vezes, é devido a uma complicação trombótica. A transformação para leucemia mieloide aguda ocorre em menos de 2% dos pacientes com trombocitemia essencial. A trombocitose também é uma complicação da policitemia vera e da leucemia mieloide crônica. Além da terapia direcionada ao distúrbio primário, a contagem de plaquetas deve ser regulada da mesma maneira que na trombocitose essencial⁴⁵.

2.7 HIPERREATIVIDADE PLAQUETÁRIA

Embora haja evidências de que a ativação plaquetária está associada a distúrbios trombóticos arteriais, não existem testes confiáveis para hiperreatividade plaquetária de uso comum⁴⁸. Estudos tem avaliado dois receptores na superfície plaquetária que estão envolvidos na adesão plaquetária – glicoproteína (gp) Ib/IX e agregação (gp IIb/IIIa). Além de serem alvos de intervenção terapêutica para prevenir a trombose arterial, foram identificados múltiplos polimorfismos genéticos dessas proteínas⁴⁹⁻⁵².

Vários estudos demonstraram que um desses polimorfismos da gp IIb/IIIa, denominado PIA2, está associado a um risco aumentado de IM e angina instável e com síndromes isquêmicas coronarianas em idade mais jovem do que indivíduos negativos para essa mutação. Porém, outros estudos não conseguiram encontrar essa associação. Embora uma relação causal não tenha sido comprovada, a relação de marcadores genéticos com hiperreatividade plaquetária é um campo ativo de investigação⁴⁸.

3. ANORMALIDADES HEMATOLÓGICAS RELACIONADAS A MEDICAMENTOS

3.1 TROMBOCITOPENIA INDUZIDA POR HEPARINA

A trombocitopenia é um efeito adverso raro, mas importante, da administração de heparina, ocorrendo em 1,1% dos pacientes administrados com heparina suína e 2,9% dos pacientes submetidos a tratamento com heparina bovina⁵³. Uma trombocitopenia relativamente leve, com contagem de plaquetas superior a $100 \times 10^9/L$, pode ser registrada nos primeiros dias de exposição ao medicamento. Uma trombocitopenia grave, mediada imunologicamente, pode ocorrer 5 a 8 dias após a primeira exposição, ou mais cedo em exposições repetidas, caracterizada por uma contagem

plaquetária decrescente, devido à agregação intravascular de plaquetas. Em estudo, Warkentin et al⁵⁴ verificaram que trombose das artérias coronárias ou periféricas não é incomum, resultado de IM ou da perda de membros. Foram identificados anticorpos dirigidos contra o fator 4 plaquetário complexado com heparina^{55,56}.

Um teste laboratorial para agregação plaquetária induzida por heparina está disponível, sendo cerca de 75% sensível e 100% específico. Outros testes – incluindo um ensaio imunoenzimático e um ensaio de liberação de serotonina plaquetária – podem ser mais sensíveis, mas não estão amplamente disponíveis. O curso de ação apropriado – caso haja suspeita desse distúrbio – é descontinuar todas as formas de heparina, a exemplo de doses profiláticas subcutâneas, soluções de lavagem de cateter e bloqueios de heparina, pois mesmo doses extremamente pequenas de heparina podem sustentar a agregação plaquetária anormal⁵⁶.

A incidência é menor com a heparina de baixo peso molecular como substituto, uma vez que o diagnóstico é suspeito ou estabelecido. As alternativas terapêuticas são poucas. Danaparoide sódico e hirudina recombinante, ou novasstatina, inibidores diretos da trombina, podem substituir a heparina^{57,58}. A inibição da função plaquetária com aspirina, ticlopidina ou anticorpos anti-IIb/IIIa é controversa. A inibição da coagulação com varfarina não é recomendada de forma aguda. Um inibidor direto da trombina, como o argatroban, pode ser usado no paciente que necessita de inibição da trombina, como aquele com SCA aguda, válvula cardíaca protética mecânica, êmbolos pulmonares, entre outros⁵⁹.

As transfusões de plaquetas são ineficazes e contraindicadas, exceto para tratar hemorragia. O reconhecimento precoce e a retirada da heparina são fundamentais. A trombocitopenia geralmente desaparece dentro de 48 horas após a descontinuação da heparina. O pentosano – um glicosaminoglicano administrado por via oral – tem sido associado à síndrome de trombocitopenia induzida por heparina⁵⁹.

3.2 TROMBOCITOPENIA POR QUINIDINA

A trombocitopenia induzida pela quinidina é incomum na trombocitopenia induzida por medicamentos, devido à sua gravidade e duração. Contagens de plaquetas tão baixas quanto $2 \times 10^9/L$ foram observadas e podem persistir por até 14 dias. Foram demonstrados anticorpos contra numerosos antígenos plaquetários, mas a gp V é um alvo frequente. O agente agressor pode ser a molécula original de quinidina, a quinina ou um metabólito^{60,61}.

3.3 OUTRAS ANORMALIDADES HEMATOLÓGICAS RELACIONADAS A MEDICAMENTOS

Anemias de vários tipos podem ser produzidas por um grande número de medicamentos usados para tratar diversas anormalidades cardiovasculares, pois podem induzir anemias aplásticas, hemolíticas e

megaloblásticas, além de causar neutropenia, trombocitopenia e trombocitose⁴¹.

4. ANORMALIDADES DE COAGULAÇÃO

4.1 COAGULOPATIA DA CIRCULAÇÃO EXTRACORPÓREA

Além da hemólise, a circulação extracorpórea pode ter efeitos adversos na coagulação. Considera-se que um defeito plaquetário pode ser causado por uma estimulação sublimiar das plaquetas em contato com superfícies artificiais que dura cerca de 24 horas após um procedimento⁶². Se for observada exsudação difusa de sangue – mesmo com uma contagem de plaquetas normal ou quase normal – uma transfusão de plaquetas pode ser benéfica. Foi demonstrado que a hiperatividade do sistema fibrinolítico – representada por níveis aumentados de monômero de fibrina, dímero D e ativador de plasminogênio tecidual – está relacionada à perda sanguínea clínica⁶³. Estudos constataram um efeito benéfico do inibidor fibrinolítico ácido tranexâmico na diminuição perda sanguínea pós-operatória⁶⁴.

A deamino-8-d-arginina vasopressina (DDAVP) e a aprotinina reduziram a perda sanguínea pós-operatória após algumas cirurgias difíceis⁶⁵. A patogênese da disfunção plaquetária e leucocitária induzida pela circulação extracorpórea é a ativação do sistema complemento via fator XII e calicreína pelo oxigenador de membrana. Esses fatores ativam o sistema fibrinolítico, além do complemento, o que pode explicar a observação de fibrinólise aumentada. Experimentalmente, um anticorpo contra o componente C5 do complemento impediu a ativação de plaquetas e leucócitos⁶⁶.

A hipotermia abaixo de 22°C pode causar trombocitopenia e leucopenia, e as enzimas do sistema de coagulação não funcionam de forma ideal a esta temperatura⁶⁷. Nesse caso, os pacientes devem ser adequadamente reaquecidos. Acredita-se que a síndrome de rebote da heparina seja a reversão insuficiente pela protamina da heparina administrada durante a cirurgia. A dose recomendada de protamina é de 1 mg/100 U de heparina administrada⁶⁶.

4.2 ESTADOS DE HIPERCOAGULABILIDADE

Existe um consenso de que a resposta hemostática é iniciada pelo contato do fator VIIa com o fator tecidual, que normalmente não é expresso em tecidos expostos ao fluxo sanguíneo. Porém, o fator tecidual se expressa em estruturas subendoteliais, músculo liso, cérebro e monócitos ativados. O complexo fator VIIa/ fator tecidual ativa os fatores IX e X para gerar trombina e ativar plaquetas⁶⁸. Além de clivar o fibrinogênio em fibrina, a trombina gerada retroalimenta os fatores V e VIII para aumentar a resposta de coagulação. Esse aumento é atenuado por vários mecanismos anticoagulantes naturais. As deficiências desses anticoagulantes resultam em trombose venosa anormal, com ou sem embolia pulmonar. O risco de

trombose arterial, AVC e IM não é aumentado por essas mutações, embora possam interagir com fatores de risco tradicionais⁶⁹⁻⁷¹.

Um desses anticoagulantes é a antitrombina III (ATIII). Essa proteína plasmática se liga à heparina padrão, se tornando um potente inibidor da protease plasmática, inibindo especificamente a trombina, o fator Xa e o fator VIIa. Pacientes com estados de deficiência heterozigótica sofrem o risco de desenvolver trombose, assim como pacientes com síndrome nefrítica, pois o ATIII é perdido na proteína urinária. Um teste de triagem para deficiência de ATIII deve utilizar um ensaio funcional, já que muitas das mutações conhecidas produziram um nível plasmático normal de antígeno ATIII, mas um nível funcional reduzido. Normalmente, a idade da primeira trombose é de 15 a 45 anos. A trombose recorrente é comum^{72,73}.

A heparina mantém sua eficácia no tratamento agudo, embora os níveis plasmáticos de ATIII sejam baixos. A varfarina, por sua vez, é usada por toda a vida após a ocorrência de uma trombose. Os concentrados ATIII estão disponíveis para terapia de reposição em momentos em que a anticoagulação completa seria perigosa, como na neurocirurgia ou no parto. A proteína C e a proteína S atuam em combinação com os fatores Va e VIIIa proteoliticamente inativados. Ambas são alteradas pós-tradução por uma carboxilase dependente de vitamina K e, portanto, sua quantidade é reduzida pela terapia com varfarina. A proteína S circula no plasma de forma livre e também está ligada à proteína de ligação à proteína C4B do complemento^{72,73}.

O significado fisiológico das quantidades relativas de proteína S livre e ligada é controverso. A proteína C é uma enzima que pode ser ativada, enquanto a proteína S é um cofator. As manifestações clínicas das deficiências heterozigóticas de qualquer uma delas são semelhantes às da deficiência de ATIII. As deficiências homozigóticas são distúrbios trombóticos raros e graves que se manifestam como púrpura fulminante do neonato. A proteína S pode ser perdida na urina na síndrome nefrítica. A proteína C deve ser medida por um ensaio funcional. A maioria das mutações da proteína S resulta numa concentração plasmática diminuída, por isso uma medição antigênica é suficiente. A terapia da trombose é realizada com o uso de heparina de forma aguda, seguida de varfarina^{72,73}.

Dados de um estudo indicam que o plasma de alguns pacientes que apresentavam histórico pessoal e familiar de trombose venosa não poderia ser adequadamente anticoagulado pela adição de proteína C ativada *in vitro*. Posteriormente, foi demonstrado que esse fenômeno era decorrente de uma mutação no fator de coagulação V. A molécula do fator Va mutada mantém sua função pró-coagulante apesar da presença de proteína C ativada. A mutação provoca uma substituição de glutamina por arginina na posição 506, sendo muito comum, ocorrendo em cerca de 4% da população branca⁷⁴.

A heterozigosidade oferece um risco relativo 7 vezes maior de trombose venosa ao longo da vida e a homozigose está associada a um risco de mais de 80 vezes. O teste é feito com mais precisão com o aumento da

reação em cadeia da polimerase do DNA genômico do paciente. A mutação resulta na perda de um sítio de restrição MnlI. Esse ensaio não é afetado pela anticoagulação e distingue com segurança pacientes normais, heterozigotos e homozigotos. Um ensaio baseado em coágulo – tempo de tromboplastina parcial ativada – está disponível, mas pode não ser confiável devido à terapia anticoagulante ou a fatores técnicos. Foi descrita uma mutação muito rara do fator V em outro local de clivagem da proteína C ativada, a arginina 306, com fenótipo semelhante ao fator V Leiden⁷⁵.

As causas da trombose na síndrome dos anticorpos antifosfolípidos ainda são desconhecidas, embora tenha sido demonstrada a inibição da ligação do anticoagulante anexina V por anticorpos antifosfolípidos⁷⁶. A anticoagulação intensiva para atingir uma razão normalizada internacional (INR) de 3 com varfarina é necessária para prevenir a recorrência em pacientes que tiveram trombose⁷⁷⁻⁷⁹. Além da varfarina, a aspirina pode ser benéfica em pacientes com anticorpo antifosfolípido detectável, mas sem trombose conhecida. Outros agentes, incluindo ticlopidina, Plaquenil, interleucina-3 e antagonistas dos receptores de tromboxano, têm sido benéficos em contextos clínicos ou experimentais⁷⁸. Combinados, esses mecanismos são responsáveis por menos de um terço dos casos de trombose venosa. Várias outras anormalidades foram mencionadas, mas nenhuma ocorre comumente. A deficiência do cofator II da heparina, o excesso do inibidor-1 do ativador do plasminogênio e a glicoproteína rica em histidina foram descritos em relatos de casos individuais. Uma mutação na trombomodulina – um cofator da superfície celular endotelial para a geração de proteína C ativada – foi descrita em um paciente, mas seu papel fisiológico não foi demonstrado⁷⁹.

Fatores mecânicos – incluindo estase prolongada, IC congestiva e fluxo sanguíneo lento, devido a vestimentas restritivas – continuam sendo importantes fatores de risco a serem evitados. Uma mutação na cauda 3' não codificante do mRNA da protrombina (G20210A) tem sido associada à trombose arterial e venosa⁸⁰. É mais provável que a mutação seja encontrada em pacientes jovens com eventos trombóticos e que seja capaz de interagir com fatores de risco trombóticos arteriais tradicionais^{81,82}. Embora o mecanismo não seja claro, essa mutação parece aumentar os níveis plasmáticos de protrombina^{83,84}.

4.3 HOMOCISTEÍNA

Desde a descrição da doença vascular aterosclerótica prematura em indivíduos com homocistinúria congênita em 1969 tem havido um reconhecimento crescente da concentração de homocisteína plasmática como um fator de risco independente para DCV em indivíduos que não apresentam a síndrome de homocistinúria congênita grave⁸⁵. Embora muitos estudos tenham demonstrado um risco relativo cerca de 3 vezes maior de DCV em indivíduos com níveis plasmáticos de homocisteína acima do percentil 5, superior em comparação com aqueles abaixo do percentil 90, não

foi demonstrada uma relação estrita de causa e efeito. Outros estudos não demonstraram uma relação⁸⁶.

Muitos mecanismos foram demonstrados em estudos de cultura celular, incluindo maior geração de fatores de crescimento, aumento da produção de tromboxano, antagonismo do óxido nítrico, inibição da proteína C e trombomodulina, ativação do fator XII e indução de fator tecidual⁸⁷. A homocisteína também aumenta a síntese de DNA em células musculares lisas vasculares cultivadas pelo estímulo na síntese de ciclina A, um componente do mecanismo regulador do crescimento⁸⁸. Um fator provável é a capacidade desses compostos contendo enxofre de oxidar lipídios. As formas oxidadas das moléculas lipídicas têm um alto potencial aterogênico⁸⁹.

Foi identificada uma mutação comum – associada a uma forma termolábil do metileno tetrahydrofolato redutase (C677T) – que resulta em níveis plasmáticos mais elevados de homocisteína e está associada a um risco aumentado de doença cardiovascular^{90,91}. Também foi estabelecida uma correlação inversa entre a concentração plasmática de folato e de homocisteína. Um aumento na ingestão de vitaminas na dieta tem a capacidade de reduzir os níveis de homocisteína. Esse efeito pode ser devido à necessidade de vitaminas B6 e B12 e folato na conversão do aminoácido essencial metionina em cisteína. Não está claro se a homocisteína elevada é uma causa ou um efeito da aterosclerose⁹².

Embora nenhum estudo tenha demonstrado um efeito benéfico da redução farmacológica dos níveis de homocisteína, alguns investigadores recomendam a suplementação dietética de vitamina B6 (10 mg/dia), vitamina B12 (0,1 mg/dia) e folato (1 mg/dia)⁹³⁻⁹⁵. A concentração plasmática de homocisteína também está aumentada em uma dieta rica em gordura e proteína animal e entre fumantes. Os efeitos tóxicos da homocisteína podem ser um dos mecanismos pelos quais esses fatores são aterogênicos⁹⁶. Os níveis plasmáticos de homocisteína aumentaram significativamente em alguns pacientes após o transplante cardíaco, associados à diminuição dos níveis plasmáticos de folato. Essas observações podem estar relacionadas à aterosclerose prematura, que pode ocorrer após o transplante⁹⁷.

A concentração plasmática de homocisteína é um fator de risco fraco para trombose venosa. Um estudo com 269 pacientes mostrou uma tendência de aumento do risco de trombose venosa, com níveis plasmáticos de homocisteína acima do percentil 95, independentemente de outros fatores de risco conhecidos para trombose venosa. O efeito é maior idosas e a significância estatística foi alcançada apenas quando mulheres com mais de 50 anos de idade foram incluídas na análise⁹⁸. Na síndrome mais rara de homocistinúria congênita homozigótica, o fator V de Leiden está fortemente associado a fatores venosos e arteriais, indicando um efeito sinérgico desses fatores de risco⁹⁹.

4.4 HEMOCROMATOSE

Possivelmente devido à escassez de ferro na dieta, os mamíferos não possuem um mecanismo eficiente para secretar o excesso de ferro. Com consequência, indivíduos com hemocromatose hereditária que absorvem muito ferro na dieta ou pessoas com anemia crônica que recebem uma grande carga transfusional de ferro apresentam deposição de ferro em vários órgãos, resultando em uma síndrome de sobrecarga característica. Além do coração, o fígado, o pâncreas, as glândulas pituitária e adrenal e as cartilagens articulares são afetados¹⁰⁰.

A deposição hepática resulta em cirrose e aumento do risco de câncer hepatocelular. O envolvimento hipofisário resulta na redução da secreção de gonadotrofinas e no aumento da liberação do hormônio adrenocorticotrófico, que tem homologia com o hormônio estimulante dos β -melanócitos, causando hiperpigmentação da pele. Sua combinação com insuficiência pancreática é conhecida como diabetes de bronze. Também pode se manifestar como IC congestiva em indivíduos jovens ou como anomalias de condução^{100,101}.

A forma hereditária de hemocromatose é bastante comum. A prevalência de homozigose é de 3:1.000 a 8:1.000 na população em geral. É mais comum em brancos. As mulheres são protegidas de danos em órgãos-alvo devido à perda de sangue menstrual. Os heterozigotos aumentaram modestamente os estoques totais de ferro no corpo, mas não apresentam falência de órgãos. Um gene candidato à hemocromatose foi localizado no braço curto do cromossomo 6, próximo aos genes do antígeno leucocitário humano (HLA). O produto do gene é denominado HFE. Embora a sua função não seja compreendida, sabe-se que está associada ao receptor de transferência. Camundongos knockout para HFE desenvolvem uma doença semelhante à hemocromatose humana¹⁰².

Os testes para esta doença têm sido controversos. Descobriu-se que a ferritina sérica isoladamente é insensível e inespecífica¹⁰³. A saturação de transferência em jejum é o confiável, mas a fração não ligada da capacidade de ligação do ferro sérico pode ser um teste de triagem mais custo-efetivo. O tratamento da forma hereditária é a flebotomia terapêutica para normalizar a ferritina sérica. Se iniciado antes que o dano ao órgão seja permanente, pode prevenir um resultado negativo. Em pacientes com insuficiência medular ou anemia crônica e necessidade de transfusões repetidas, é necessária terapia de quelação de ferro, que pode ter efeitos colaterais¹⁰³⁻¹⁰⁵.

4.5 TELANGIECTASIA HEMORRÁGICA HEREDITÁRIA

A telangiectasia hemorrágica hereditária (THH) é um distúrbio do endotélio que resulta em múltiplas telangiectasias da pele e das membranas mucosas e causa hemorragia inconveniente e, às vezes, maciça. Órgãos também podem estar envolvidos. Grandes telangiectasias pulmonares são importantes, pois podem resultar em IC de alto débito, shunt da direita para a esquerda e embolização paradoxal. A coagulopatia de consumo crônica é

uma característica de malformações vasculares, mas não da THH. A anestesia cardíaca é complicada nesses pacientes. Estudos das lesões na THH demonstraram que existem conexões arteriovenosas diretas sem vasos de resistência entre as conexões¹⁰⁶⁻¹⁰⁸.

Considera-se que o aumento venoso na pressão no tecido pulmonar com pouco tecido conjuntivo de suporte pode resultar na formação de grandes estruturas telangiectásicas, que podem ser um nicho para trombose ou infecção, o que, conseqüentemente, pode embolizar para a circulação sistêmica ou ser um canal para pequenos trombos na circulação venosa. Pode ocorrer dessaturação de oxigênio leve a moderada devido ao shunt ou, quando há múltiplas telangiectasias, aumento do débito cardíaco. Outros sinais de apresentação frequentes são opacidades na radiografia de tórax, além de telangiectasias finas da pele e membranas mucosas que causam epistaxe, lágrimas com sangue e hemorragia gastrointestinal. A deficiência de ferro é comum. Foram descritas mutações genéticas em 3 loci que estão intimamente associadas ao desenvolvimento de THH¹⁰⁹⁻¹¹⁰.

Duas dessas mutações são encontradas em famílias nas quais as malformações arteriovenosas pulmonares são comuns, e ambas envolvem receptores de superfície celular para o fator de crescimento transformador β (TGF- β). Um que mapeia para 9q33-34 é a proteína de ligação ao TGF- β endoglina e o outro é um receptor de TGF- β II que mapeia para 3p22. Uma terceira mutação, e menos comum, foi mapeada no braço longo do cromossomo 12 e não está associada a malformações arteriovenosas pulmonares. Parece haver heterogeneidade das mutações específicas dentro desses genes, sendo o tratamento difícil. Nenhuma modalidade isolada foi uniformemente eficaz. O ácido aminocaprílico ou estrogênios tiveram eficácia variada. Enxerto de pele e ablação a laser têm sido utilizados para lesões cutâneas. Lesões específicas podem ser embolizadas, mas outras podem recorrer. A terapia de cada paciente deve ser individualizada¹¹⁰.

4.6 MALIGNIDADE HEMATOLÓGICA

As malignidades hematológicas leucemia e linfoma podem ter efeitos cardíacos. A sementeira e os derrames pericárdicos podem causar anemia e pancitopenia significativas. A isquemia miocárdica pode ser um sinal manifesto, especialmente em indivíduos mais velhos. Contagens de leucócitos muito aumentadas ou diminuídas ou a presença de leucócitos imaturos no esfregaço de sangue periférico são frequentemente pistas diagnósticas. Foi relatado que o mieloma múltiplo é uma causa muito rara de insuficiência cardíaca de alto débito. O shunt arteriovenoso ou a elucidação de uma citocina pelos plasmócitos malignos foram mecanismos sugeridos. Não houve evidência de deposição de amiloide¹¹¹. A ocorrência mais comum é a deposição de amiloide, causando cardiomiopatia infiltrativa. Muitas malignidades podem causar endocardite com cultura negativa (marântica). Esta é uma entidade diagnóstica difícil. Pode ser especialmente difícil distinguir da endocardite bacteriana subaguda¹¹².

REFERÊNCIAS

1. Salvagno GL, Sanchis-gomar F, Picanza A, Lippi G. Red blood cell distribution width: a simple parameter with multiple clinical applications. *Crit Rev Clin Lab Sci*. 2014;52:1–20.
2. Aktas G, Alcelik A, Tekce BK, Tekelioglu V, Sit M, Savli H. Red cell distribution width and mean platelet volume in patients with irritable bowel syndrome. *Prz Gastroenterol*. 2014;9(3):160–163.
3. Aktas G, Sit M, Dikbas O, et al. Could red cell distribution width be a marker in Hashimoto's thyroiditis? *Exp Clin Endocrinol Diabetes*. 2014;122 (10):572–574.
4. Akır L, Aktas G, Mercimek OB, Enginyurt O, Kaya Y, Mercimek K. Are red cell distribution width and mean platelet volume associated with rheumatoid arthritis? *Biomed Res*. 2016;27(2):292–294.
5. Aktas G, Sit M, Karagoz I, et al. Could red cell distribution width be a marker of thyroid cancer? *J Coll Physicians Surg Pak*. 2017;27:556–558.
6. BMA Tel, Kahvecib G, Bilgina S, et al. Haemoglobin and red cell distribution width levels in internal medicine patients indicate recurrent hospital admission during COVID-19. *Fam Med Prim Care Rev*. 2022;24(1):32–36.
7. Lippi G, Pipitone S, Favaloro EJ. Harmonization of red blood cell distribution width (RDW): an attainable target? *Ann Blood*. 2017;2(15):1–5.
8. Lee H, Kim J, Oh S, Kim S, Kim H. Red blood cell distribution width is associated with severity of leukoaraiosis. *PLoS One*. 2016;11(2):1–11.
9. Lippi G, Plebani M. Red blood cell distribution width (RDW) and human pathology. One size fits all. *Clin Chem Lab Med*. 2014;52(9):1247–1249.
10. Danese E, Lippi G, Montagnana M. Red blood cell distribution width and cardiovascular diseases. *J Thorac Dis*. 2015;7(10):402–411.
11. Luepker RV, Lakshminarayan K, Detels R, Beaglehole R, Lansang MA. *Cardiovascular and Cerebrovascular Diseases*. 5th ed. CRC Press. 2009:971–996
12. Townsend N, Wilson L, Bhatnagar P, Wickramasinghe K, Rayner M, Nichols M. Cardiovascular disease in Europe: epidemiological update 2016. *Eur Heart J*. 2016;34:1–14.
13. Parsanathan R, Jain SK. Novel invasive and noninvasive cardiac-specific biomarkers in obesity and cardiovascular diseases. *Metab Syndr Relat Disord*. 2020;18(1):10–30.
14. Krittayaphong R, Muenkaew M, Chiewvit P, et al. Electrocardiographic predictors of cardiovascular events in patients at high cardiovascular risk: a multicenter study. *J Geriatr Cardiol*. 2019;16(8):630–638.
15. Verhelst XPD, Troisi RI, Colle I, Geerts A, Van VH. Biomarkers for the diagnosis of acute cellular rejection in liver transplant recipients: a review. *Hepatol Res*. 2013;43(2):165–178.

16. Li N, Zhou H, Tang Q. Red blood cell distribution width: a novel predictive indicator for cardiovascular and cerebrovascular diseases. *Dis Mark.* 2017;2017:1–23.
17. Montagnana M, Cervellin G, Meschi T, et al. The role of red blood cell distribution width in cardiovascular and thrombotic disorders. *Clin Chem Lab Med.* 2012;50(4):635–641.
18. Datta BN, Silver MD. Cardiomegaly in chronic anemia in rats: an experimental study including ultrastructural, histometric and stereological observations. *Lab Invest* 1975;2:503.
19. Baer RW, Vlahakes GJ, Uhling PN, Hoffman IE. Maximum myocardial oxygen transport during anemia and polycythemia in dogs. *Am J Physiol* 1987;252:H1086.
20. Gerry JL, Bulkley BH, Hutchins GM. Clinicopathologic analysis of cardiac dysfunction in 52 patients with sickle cell anemia. *Am J Cardiol* 1978;42:211.
21. Gaffney JW, Bierman FZ, Donnelly CM. Cardiovascular adaptation to transfusion/chelation therapy of homozygote sickle cell anemia. *Am J Cardiol* 1983;62:121.
22. Charache S, Dover G, Smith K. Treatment of sickle cell anemia with 5-azacytidine results in increased fetal hemoglobin production and is associated with nonrandom hypomethylation of DNA around the gamma-delta-beta globin gene complex. *Proc Natl Acad Sci USA* 1983;80:4842.
23. Platt OS, Orkin SH, Dover G. Hydroxyurea enhances hemoglobin production in sickle cell anemia. *J Clin Invest* 1984;74: 652.
24. Charache S, Terrin ML, Moore RD, et al. Effect of hydroxyurea on the frequency of painful crisis in sickle cell anemia. *N Engl J Med* 1995;332:1317.
25. Canale C, Terrachini V, Vallebena A. Echocardiographic difference between major and intermediate thalassemia at rest and during isometric effort: yearly follow-up. *Clin Cardiol* 1988;11: 563.
26. Ehlers S, Levin AR, Klein AA. Natural history, noninvasive cardiac diagnostic studies, and results of cardiac catheterization. In: Engle MA, ed. *Pediatric Cardiovascular Disease: Cardiovascular Clinics II*. Philadelphia: FA Davis, 1981:171.
27. Schrier S. Extrinsic nonimmune hemolytic anemia. In: Hoffman R, Benz EJ Jr, eds. *Hematology: Basic Principles and Practice*. New York: Churchill Livingstone, 1991:514.
28. Ford EG, Picone AL, Baisden CE. Role of autogenous tissue factors in hemolysis during cardiopulmonary bypass operations. *Ann Thorac Surg* 1993;55:410.
29. Yeh ET, Rosse WF. Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria and the glycoposphatidyl anchor. *J Clin Invest* 1994;93: 2305.
30. Spivak JL. Erythrocytosis. In: Hoffman R, Benz EJ, eds. *Hematology: Basic Principles and Practice*. New York: Churchill Livingstone, 1991:319.
31. Haga P, Cotes PM, Till JA. Serum immunoreactive erythropoietin in children with cyanotic and acyanotic congenital heart disease. *Blood* 1987;70:822.

32. Gidding SS, Stockman JA. Erythropoietin in cyanotic heart disease. *Am Heart J* 1988;116:128.
33. Rosenthal A, Nathan DG, Marty AT. Acute hemodynamic effects of red cell volume reduction in polycythemia of cyanotic congenital heart diseases. *Circulation* 1970;42:297.
34. Dayton LM, McCullough RE, Scheinhorn DJ. Symptomatic and pulmonary response to acute phlebotomy in secondary polycythemia. *Chest* 1975;68:790.
35. Tefferi A, Silverstein MN, Hoagland HC. Primary thrombocythemia. *Semin Oncol* 1995;22:334.
36. Hardisty RM, Wolf HH. Haemorrhagic thrombocythaemia: a clinical and laboratory study. *Br J Haematol* 1955;1:390.
37. Preston EE. Primary thrombocythaemia. *Lancet* 1982;1: 1021.
38. Hehlmann R, Jahn M, Baumann B, Kopcke W. Essential thrombocythemia: clinical characteristics and course of 61 cases. *Cancer* 1988;61:2487.
39. Buss DH, Stuart JJ, Lipscomb GE. The incidence of thrombotic and hemorrhagic disorders in association with extreme thrombocytosis: an analysis of 129 cases. *Am J Hematol* 1985; 20:36.
40. Wang JC, Chen C, Novetsky AD, et al. Blood thrombopoietin levels in clonal thrombocytosis and reactive thrombocytosis. *Am J Med* 1998;104:451.
41. Johnson M, Gernsheimer T, Johansen K. Essential thrombocytosis: underemphasized cause of large-vessel thrombosis. *J Vasc Surg* 1995;22:443.
42. Preston FE, Emmanuel IG, Winfield DA, Malia RG. Essential thrombocythaemia and peripheral gangrene. *BMJ* 1974;3: 548.
43. Preston FE, Martin JF, Stewart RM, Davies-Jones GA. Thrombocytosis, circulating platelet aggregates and neurological dysfunction. *BMJ* 1979;2:1561.
44. Brusamolino E, Canevari A, Salvaneschi L. Efficacy of pipobroman in essential thrombocythemia: a study of 24 patients. *Cancer Treat Rep* 1984;68:1339.
45. Hoffman R, Silverstein MN. Primary thrombocythemia. In: Hoffman R, Benz EJ, eds. *Hematology: Basic Principles and Practice*. New York: Churchill Livingstone, 1991:886.
46. Silverstein MN, Pettitt RM, Solberg LA Jr. Anagrelide: a new drug for treating thrombocytosis. *N Engl J Med* 1988;318: 1292.
47. Cortelazzo S, Finazzi G, Ruggeri M, et al. Hydroxyurea for patients with essential thrombocythemia and a high risk of thrombosis. *N Engl J Med* 1995;332:1132.
48. Weiss EJ, Bray PF, Tayback M, et al. A polymorphism of a platelet glycoprotein receptor as an inherited risk factor for coronary thrombosis. *N Engl J Med* 1996;334:1090.
49. McGhie AI, McNatt J, Ezov N, et al. Abolition of cyclic flow variations in stenosed, endothelium-injured coronary arteries in non-human primates with

- a peptide fragment (VCL) derived from human plasma von Willebrand factor-glycoprotein Ib binding domain. *Circulation* 1994;90:2976.
50. Collier BS. Blockade of platelet GPIIb/IIIa receptors as an antithrombotic strategy. *Circulation* 1995;92:2273.
51. Lopez JA. The platelet glycoprotein Ib-IX complex. *Blood Coagul Fibrinol* 1994;5:97.
52. Newman PJ. Platelet GPIIb/IIIa: molecular variations and alloantigens. *Thromb Haemost* 1991;66:111.
53. Chong BH. Heparin-induced thrombocytopenia. *Br J Haematol* 1995;89:431.
54. Warkentin TE, Chong BH, Greinacher A. Heparin-induced thrombocytopenia: towards consensus. *Thromb Haemost* 1998;79:1.
55. Visentin GP, Ford SE, Scott JP, Aster RH. Antibodies from patients with heparin-induced thrombocytopenia/thrombosis are specific for platelet factor 4 complexed with heparin or bound to endothelial cells. *J Clin Invest* 1994;93:81.
56. Warkentin TE, Levine MN, Hirsch J, et al. Heparin-induced thrombocytopenia in patients treated with low-molecular weight heparin or unfractionated heparin. *N Engl J Med* 1995;332:1330.
57. Koster A, Kuppe H, Hetzer R, et al. Emergent cardiopulmonary bypass in five patients with heparin-induced thrombocytopenia type II employing recombinant hirudin. *Anesthesiology* 1998;89:777.
58. White HD, Ellis CJ, French JK, Aylward P. Hirudin (desirudin) and hirulog (bivalirudin) in acute ischaemic syndromes and the rationale for the Hirulog/Early Reperfusion Occlusion (HERO- 2) Study. *Aust N Z J Med* 1998;28:551.
59. Rice L, Kennedy D, Veach A. Pentosan induced cerebral sagittal sinus thrombosis: a variant of heparin induced thrombocytopenia. *J Urol* 1998;160:2148.
60. Stricker RB, Shuman MA. Quinidine purpura: evidence that glycoprotein V is a target platelet antigen. *Blood* 1986;67: 1377.
61. Christie DJ, Diaz-Arauzo H, Cook JM. Antibody-mediated platelet destruction by quinine, quinidine, and their metabolites. *J Lab Clin Med* 1988;112:92.
62. Colman RW. Hemostatic complications of cardiopulmonary bypass (clinical conference). *Am J Hematol* 1995;48:267.
63. Haan J, Schonberger J, Haan J, et al. Tissue-type plasminogen activator and fibrin monomers synergistically cause platelet dysfunction during retransfusion of shed blood after cardiopulmonary bypass. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1993;106: 1017.
64. Karski JM, Teasdale SJ, Norman P, et al. Prevention of bleeding after cardiopulmonary bypass with high-dose tranexamic acid: double-blind, randomized clinical trial. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1995;110:835.

65. Salzman EW, Weinstein MJ, Weintraub RM, et al. Treatment with desmopressin acetate to reduce blood loss after cardiac surgery. *N Engl J Med* 1986;314:1402.
66. Woodman RC, Harker LA. Bleeding complications associated with cardiopulmonary bypass. *Blood* 1990;76:1680.
67. Shenaq SA, Yawn DH, Saleem A, et al. Effect of profound hypothermia on leukocytes and platelets. *Ann Clin Lab Sci* 1986;16:130.
68. Hoffman M, Monroe DM, Oliver JA, Roberts HR. Factors IXa and Xa play distinct roles in tissue factor-dependent initiation of coagulation. *Blood* 1995;86:1794.
69. Cushman M, Rosendaal FR, Psaty BM, et al. Factor V Leiden is not a risk factor for arterial vascular disease in the elderly: results from the Cardiovascular Health Study. *Thromb Haemost* 1998;79:912.
70. Garg UC, Arnett DK, Evans G, Eckfeldt JH. No association between factor V Leiden mutation and coronary heart disease or carotid intima media thickness: the NHLBI Family Heart Study. *Thromb Res* 1998;89:289.
71. Doggen CJ, Cats VM, Bertina RM, Rosendaal FR. Interaction of coagulation defects and cardiovascular risk factors: increased risk of myocardial infarction associated with factor V Leiden or prothrombin 20210A. *Circulation* 1998;97:1037.
72. Dahlback B, Carlsson M, Svensson PJ. Familial thrombophilia due to a previously unrecognized mechanism characterized by poor anticoagulant response to activated protein C: prediction of a cofactor to activated protein C. *Proc Natl Acad Sci USA* 1993;90:1004.
73. Dahlback B. Inherited thrombophilia: resistance to activated protein C as a pathogenic factor of venous thromboembolism. *Blood* 1995;85:607.
74. Bertina RM, Koeleman BP, Koster T, et al. Mutation in blood coagulation factor V associated with resistance to activated protein C. *Nature* 1994;369:64.
75. Williamson D, Brown K, Luddington R, et al. Factor V Cambridge: a new mutation (Arg306→020Thr) associated with resistance to activated protein C. *Blood* 1998;91:1140.
76. Rand JH, Wu XX, Andree HA, et al. Antiphospholipid antibodies accelerated plasma coagulation by inhibiting annexin-V binding to phospholipids a "lupus procoagulant" phenomenon. *Blood* 1998;92:1652.
77. Rosove MH, Brewer PM. Antiphospholipid thrombosis: clinical course after the first thrombotic event in 70 patients. *Ann Intern Med* 1992;117:303.
78. Khamashta MA, Cuadrado MJ, Mujic F, et al. The management of thrombosis in the antiphospholipid syndrome. *N Engl J Med* 1995;332:993.
62. Lockshin MD. Answers to the antiphospholipid-antibody syndrome? *N Engl J Med* 1995;332:1025.
79. Ohlin A, Marlar RA. The first mutation identified in the thrombomodulin gene is a 45-year-old man presenting with thromboembolic disease. *Blood* 1995;85:330.

80. Kapur RK, Mills LA, Spitzer SG, Hultin MB. A prothrombin gene mutation is significantly associated with venous thrombosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1997;17:2875.
81. De Stefano V, Chiusolo P, Paciaroni K, et al. Prothrombin G20210A mutant genotype is a risk factor for cerebrovascular ischemic disease in young patients. *Blood* 1998;91:3562.
82. Rosendaal FR, Siscovick DS, Schwartz SM, et al. A common prothrombin variant (20210 G to A) increases the risk of myocardial infarction in young women. *Blood* 1997;90:1747.
83. Kyrle PA, Mannhalter C, Beguin S, et al. Clinical studies and thrombin generation in patients homozygous or heterozygous for the G20210A mutation in the prothrombin gene. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1998;18:1287.
84. Ferraresi P, Marchetti G, Legnani C, et al. The heterozygous 20210 G/A prothrombin genotype is associated with early venous thrombosis in inherited thrombophilias and is not increased in frequency in artery disease. *Arterioscler Thrombo Vasc Biol* 1997;17:2418.
85. McCully KS. Vascular pathology of homocysteinemia: implications for the pathogenesis of pathogenesis of arteriosclerosis. *Am J Pathol* 1969;56:111.
86. Malinow MR. Plasma homocyst(e)ine and arterial occlusive diseases: a mini-review. *Clin Chem* 1995;41:173.
87. Harpel PC, Zhang XX, Borth W. Homocysteine and hemostasis: pathogenetic mechanisms predisposing to thrombosis. *J Nutr* 1996;126(suppl):1285S.
88. Tsai J, Wang H, Perrella MA, et al. Induction of cyclin A gene expression by homocysteine in vascular smooth muscle cells. *J Clin Invest* 1996;97:146.
89. McCully KS. Homocysteine and vascular disease. *Nat Med* 1996;2:386.
90. Frosst P, Blom HJ, Milos R, et al. A candidate genetic risk factor for vascular disease: a common mutation in methylenetetrahydrofolate reductase. *Nat Genet* 1995;10:111. Letter.
91. Kluijtmans LA, van de Heuvel LP, Boers GH, et al. Molecular genetic analysis in mild hyperhomocysteinemia: a common mutation in the methylenetetrahydrofolate reductase gene is a genetic risk factor for cardiovascular disease. *Am J Hum Genet* 1996;58:35.
92. Kuller LH, Evans RW. Homocysteine, vitamins, and cardiovascular disease. *Circulation* 1998;98:196.
93. Ubbink JB, van der Merwe A, Vermaak WJ, Delport R. Hyperhomocysteinemia and the response to vitamin supplementation. *Clin Invest* 1993;71:993.
94. Verhoef P, Stampfer MJ, Buring JE, et al. Homocysteine metabolism and risk of myocardial infarction: relation with vitamins B6, B12, and folate. *Am J Epidemiol* 1996;143:845.
95. Chasen-Taber L, Selhub J, Rosenberg IH, et al. A prospective study of folate and vitamin B6 and risk of myocardial infarction in US physicians. *J Am Coll Nutr* 1996;15:136.

96. Nygard O, Vollset SE, Refsum H, et al. Total plasma homocysteine and cardiovascular risk profile: the Hordaland Homocysteine Study. *JAMA* 1995;274:1526.
97. Berger PB, Jones JD, Olson LJ, et al. Increase in total plasma homocysteine concentration after cardiac transplantation. *Mayo Clin Proc* 1995;70:125.
98. den Heijer M, Koster T, Blom HJ, et al. Hyperhomocysteinemia as a risk factor for deep-vein thrombosis. *N Engl J Med* 1996;334:759.
99. Mandel H, Brenner B, Berant M, et al. Coexistence of hereditary homocystinuria and factor V Leiden: effect on thrombosis. *N Engl J Med* 1996;334:763.
100. Porter J, Cary N, Schofield P. Haemochromatosis presenting as congestive cardiac failure. *Br Heart J* 1995;73:73.
101. Wang TL, Chen WJ, Liau CS, Lee YT. Sick sinus syndrome as the early manifestation of cardiac hemochromatosis. *J Electrocardiol* 1994;27:91.
102. Bhavsar D, Chen Y, Zheng HD, Drysdale J. Searching for the hemochromatosis grail. *Adv Exp Med Biol* 1994; 356:331.
103. Adams PC, Gregor JC, Kertesz AE, Valberg LS. Screening blood donors for hereditary hemochromatosis: decision analysis model based on a 30-year database. *Gastroenterology* 1995; 109:177.
104. Phatak PD, Cappuccio JD. Management of hereditary hemochromatosis. *Blood Rev* 1994;8:193.
105. Kushner JP. Screening for hemochromatosis [editorial]. *Gastroenterology* 1995;109:315.
106. Guttmacher AE, McKinnon WC, Upton MD. Hereditary hemorrhagic telangiectasia: a disorder in search of the genetics community. *Am J Med Genet* 1994;52:252.
107. Radu C, Reich DL, Tamman R. Anesthetic considerations in a cardiac surgical patient with Osler-Weber-Rendu disease. *J Cardiovasc Anesth* 1992;6:461.
108. Braverman IM, Keh A, Jacobson BS. Ultrastructure and threedimensional organization of the telangiectases of hereditary hemorrhagic telangiectasia. *J Invest Dermatol* 1990;95:422.
109. McAllister KA, Grogg KM, Johnson DW, et al. Endoglin, a TGF-beta binding protein of endothelial cells, is the gene for hereditary haemorrhagic telangiectasia type 1. *Nat Genet* 1994;8:345.
110. Vincent P, Plauchu H, Hazan J, et al. A third locus for hereditary haemorrhagic telangiectasia maps to chromosome 12q. *Hum Mol Genet* 1995;4:945.
111. McBride W, Jackman JD Jr, Gammon RS, Willerson JT. Highoutput cardiac failure in patients with multiple myeloma. *N Engl J Med* 1988;319:1651.
112. Williams WJ, ed. *Hematology*, 4th ed. New York: McGraw-Hill, 1977.

CAPÍTULO 23

PERSPECTIVAS ATUAIS SOBRE REVASCULARIZAÇÃO EM SÍNDROMES CORONARIANAS CRÔNICAS

Diana Shimoda Nakasako;
Jacqueline Marceley Oliveira;
João Luiz Itagiba Fonseca;
Lívia Botelho e Silva;
Luiz Cesar Rebelo Clos;
Marcelo Melo Martins;
Natalie Christine Braz Fernandes;
Ricardo Jorge Boulhosa Bezerra;
Ricardo Marinho da Costa.

RESUMO

A doença arterial coronariana (DAC) estável foi recentemente substituída por uma nova entidade descrita como síndrome coronariana crônica (SCC). Essa nova entidade foi desenvolvida com base numa melhor compreensão da patogênese, das características clínicas e da morbimortalidade associada a esta condição como parte do espectro dinâmico da DAC. Isso tem implicações significativas no manejo clínico de pacientes com SCC, que vão desde a adaptação do estilo de vida, terapia médica direcionada a todos os elementos que contribuem para a progressão da DAC – ou seja, agregação plaquetária, coagulação, dislipidemia e inflamação sistêmica –, até estratégias invasivas (revascularização). A revascularização visa aliviar os sintomas, melhorar a qualidade de vida e reduzir eventos cardiovasculares adversos em pacientes com doença arterial coronariana crônica. As opções de revascularização incluem a intervenção coronária percutânea (ICP) e a cirurgia de revascularização miocárdica (CRM), cada uma com suas indicações específicas. A escolha entre essas modalidades é baseada em fatores clínicos, anatômicos e do paciente. Sendo a SCC a apresentação mais comum de doença arterial coronariana e a primeira doença cardiovascular no mundo, a terapia médica é atualmente considerada a terapia de primeira linha para esses pacientes. Mesmo assim, a revascularização e especialmente a intervenção coronária percutânea permanecem benéficas para alguns deles. As diretrizes europeias e americanas sobre revascularização miocárdica foram divulgadas em 2018 e 2021, respectivamente. Estas diretrizes fornecem diferentes cenários para ajudar na seleção da terapia ideal para pacientes com SCC.

Palavras-chave: Doença da artéria coronariana. Revascularização miocárdica. Intervenção coronária percutânea. Cirurgia de revascularização miocárdica. Isquemia do miocárdio

1. CENÁRIO ATUAL

A doença arterial coronariana (DAC) é a principal doença cardiovascular e está entre as primeiras causas de mortalidade mundial. As síndromes coronarianas crônicas (SCC) são as que melhor caracterizam pacientes com DAC, podendo, inclusive, substituir o termo angina estável ou doença cardíaca isquêmica estável. Ao contrário das síndromes coronarianas agudas (SCA) – definidas como fases instáveis decorrentes de eventos aterotrombóticos – as SCC incluem todas as outras fases da história da DAC. As diretrizes da European Society of Cardiology (ESC) destacaram diferentes cenários clínicos para SCC, emitindo recomendações sobre terapia médica e revascularização¹.

A terapia médica é a base do manejo de pacientes com SCC, com a finalidade de melhorar os sintomas e o prognóstico. A revascularização – seja por meio de cirurgia de revascularização do miocárdio (CRM) ou intervenção coronária percutânea (ICP) – deve ser considerada, além da terapia médica otimizada (TMO) em pacientes com fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE) $\leq 35\%$ devido à DAC, em caso de doença multiarterial, estenose grave ($>90\%$ de diâmetro), angina persistente ou grande isquemia¹.

2. DIRETRIZES SOBRE REVASCULARIZAÇÃO PARA SCC

As diretrizes mais recentes da ESC sobre revascularização miocárdica foram publicadas em 2018, seguidas por outras específicas, focadas em SCC, em 2019^{1,2}. Em 2021, um relatório do American College of Cardiology/American Heart Association (ACC/AHA) sobre revascularização miocárdica foi divulgado³. Enquanto as diretrizes europeias se concentraram especificamente na SCC, as americanas forneceram recomendações para o tratamento tanto da SCA como das doenças isquêmicas cardíacas estáveis¹⁻³.

Os ensaios clínicos promoveram o uso da terapia médica como tratamento de primeira linha para a SCC. Embora amplamente utilizada, a revascularização deve continuar a ser uma opção terapêutica restrita a subgrupos específicos de pacientes com SCC. As principais indicações, nesse caso, são o alívio dos sintomas de angina, apesar da TMO, e a melhoria do prognóstico pela redução de eventos cardiovasculares. Considera-se que os sintomas da SCC, como desconforto torácico, dor ou dispneia, estejam associados à isquemia miocárdica secundária à estenose coronariana. O conceito geral que promove o uso da revascularização é que, ao restaurar o fluxo sanguíneo coronariano, a carga de isquemia miocárdica é reduzida, levando a uma melhora na angina e a menores taxas de eventos cardiovasculares¹⁻³.

2.1 REVASCULARIZAÇÃO VERSUS TERAPIA MÉDICA IDEAL PARA ALÍVIO DOS SINTOMAS

A TMO representa a base do manejo do SCC para reduzir os sintomas, retardar a progressão da doença e prevenir eventos coronários agudos. Em pacientes sintomáticos, apesar da TMO, a revascularização – seja por ICP ou cirurgia de bypass das artérias coronárias (CABG) – provou ser eficaz na redução dos sintomas em comparação com a TMO isolada. Há mais de uma década, o ensaio Clinical Outcomes Utilizing Revascularization and Aggressive Drug Evaluation (COURAGE)⁴ mostrou um benefício tanto da terapia médica quanto da ICP na melhoria da qualidade de vida e no alívio dos sintomas. Durante os primeiros 6 a 24 meses, foi observado um benefício adicional da ICP, que não, entanto, não se manteve aos 36 meses. Pacientes com angina mais grave foram os que mais se beneficiaram da ICP.

Mais recentemente, o ensaio Objective Randomized Blinded Investigation with optimal medical Therapy or Angioplasty in stable angina (ORBITA)⁵ comparou os efeitos da ICP e da TMO na capacidade de exercício e incluiu um procedimento simulado. Os resultados não encontraram nenhum benefício clínico da ICP em comparação com a TMO e destacaram um importante componente placebo da ICP no alívio dos sintomas. Porém, esses resultados devem ser interpretados com cuidado devido ao tamanho limitado do estudo, que foi interrompido prematuramente devido à lentidão na inscrição.

No estudo Fractional Flow Reserve Versus Angiography for Multivessel Evaluation 2 (FAME 2)⁶, uma ICP guiada por reserva de fluxo fracionado (FFR) resultou em menos pacientes com angina classe II a IV (Canadian Cardiovascular Society II) em comparação com a TMO isolada. O benefício da ICP foi maior em 30 dias e foi mantido no seguimento de 3 anos, mas desapareceu aos 5 anos. Tanto as diretrizes europeias quanto as americanas colocam uma recomendação de grau 1 para revascularização em pacientes sintomáticos com SCC além da terapia médica¹⁻³.

2.2 REVASCULARIZAÇÃO PARA PREVENÇÃO DE EVENTOS CARDÍACOS GRAVES

Na doença coronariana estável, a revascularização deve ser realizada na presença de grande carga de isquemia. Até o momento, nenhum ensaio clínico demonstrou benefício da ICP em relação à TMO isoladamente na sobrevida. No ensaio COURAGE, a ICP associada à TMO resultou em maior redução da isquemia em comparação com a TMO isolada. Porém, esse estudo não encontrou diferença entre ICP e TMO na ocorrência de morte ou infarto do miocárdio (IM) não fatal⁷. Embora uma meta-análise incluindo 100 ensaios tenha identificado um efeito modesto na sobrevida da revascularização com CABG e ICP usando um stent farmacológico, alguns dados recentes não encontraram efeito da ICP na mortalidade, morte cardíaca ou IM^{8,9}.

O estudo FAME 2, por sua vez, encontrou uma redução significativa na revascularização urgente com uma estratégia guiada por FFR em comparação com a terapêutica médica isolada. Em um acompanhamento de 5 anos, uma estratégia de ICP guiada por FFR foi associada a taxas mais baixas de um desfecho composto, incluindo morte, IM ou revascularização urgente, em comparação à terapia médica. Esta diferença foi motivada principalmente pela revascularização urgente) e não houve diferença significativa nas taxas de mortalidade ou enfarte do miocárdio aos 5 anos⁶.

No caso de doença de tronco principal esquerdo, os dados demonstraram benefício de sobrevida da revascularização com CRM em comparação ao tratamento médico no seguimento de 5 anos. Esses resultados foram consistentes no acompanhamento de 10 anos¹⁰. Desde então, vários estudos descobriram que a intervenção coronária percutânea é uma opção terapêutica segura em comparação à cirurgia na estenose do tronco principal esquerdo desprotegido em pacientes com complexidade coronária anatômica baixa ou intermediária¹¹.

As diretrizes da ESC identificam diferentes cenários clínicos práticos para orientar a revascularização. Sendo os pacientes sintomáticos ou não, a revascularização deve ser considerada nos seguintes cenários¹:

- Isquemia documentada – a isquemia deve ser >10% em pacientes assintomáticos;
- Estenose de diâmetro >90%;
- FFR <0,80 ou razão instantânea livre de ondas (iFR) <0,89 em grandes vasos;
- Fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE) <35% devido a doença arterial coronariana.

As diretrizes ACC/AHA recomendam a revascularização na cardiopatia isquêmica estável (SIHD), seja ela realizada para alívio dos sintomas – classe de recomendação 1 – ou para melhorar o prognóstico. A revascularização do miocárdio é recomendada para melhorar o prognóstico na doença multiarterial e na disfunção de ejeção do ventrículo esquerdo <35% – classe de recomendação 1 – e <50% – classe de recomendação 2^a – ou em caso de estenose significativa do tronco principal esquerdo. Se a anatomia for adequada, a ICP é indicada para estenose do tronco principal esquerdo – classe de recomendação 2a. No caso de SIHD e fração de ejeção esquerda normal, o interesse da revascularização na sobrevida é incerto na doença multiarterial e na estenose proximal da descendente anterior esquerda – classe de recomendação 2b³.

3. QUANDO A DOENÇA ARTERIAL CORONARIANA NÃO É ESTÁVEL?

O manejo da DAC estável difere daquele das complicações agudas, apesar das 2 condições apresentarem a mesma causa raiz, ou seja, a aterosclerose¹². No infarto do miocárdio com supradesnivelamento do segmento ST (IMCST), a trombose resultante da ruptura da placa oclui rápida e completamente o lúmen arterial, causando IM subtendido. A intervenção de

procedimento de emergência para reabrir a artéria reduz a mortalidade nesse cenário¹³.

As apresentações agudas também podem ocorrer devido ao aumento significativo da procura, em vez da redução da oferta. Esse fenômeno – IM tipo II – pode ocorrer sem trombose em situações como sepse. Nesse caso, nenhuma evidência sugere que as intervenções processuais sejam benéficas¹⁴. A medicação atual, por sua vez, contribuiu para que a progressão de DAC estável para SCA se tornasse rara. Além disso, em um paciente com múltiplas regiões de aterosclerose em toda a árvore coronária, o local da ruptura da placa e da trombose não é previsível e, portanto, a inserção de um stent no ponto mais estreito pode não contribuir em para prevenir eventos futuros¹⁵. A ESC sugeriu recentemente que a DAC estável fosse renomeada, passando para SCC. O problema com esse termo, porém é que ele enfatiza as semelhanças, e não as diferenças, entre as apresentações aguda e crônica da DAC¹.

4. TRATAMENTOS PARA DAC ESTÁVEL

4.1 TERAPIA MÉDICA PARA REDUÇÃO DE RISCO

No manejo da DAC estável, as prioridades são prevenir o IM e a morte, independentemente da presença de isquemia miocárdica ou angina. A aspirina e as estatinas são intervenções bem estabelecidas para esses desfechos^{16,17}. Os inibidores da enzima de conversão da angiotensina e os antagonistas dos receptores de aldosterona, a redução lipídica com inibidores da PCSK9, a ezetimiba, o icosapent ethyl e a adição de terapia antitrombótica com rivaroxabana em dose baixa também demonstraram reduzir eventos cardiovasculares adversos maiores. Esses agentes, juntamente com o controle da pressão arterial e da glicose, e a cessação do tabagismo, são algumas vezes descritos como TMO¹⁷⁻²⁴.

4.2 TERAPIA MÉDICA PARA REDUÇÃO DOS SINTOMAS

O próximo passo no manejo é o controle da angina em pacientes sintomáticos. Os medicamentos que reduzem a angina incluem: betabloqueadores, antagonistas do cálcio, nitratos de ação longa e curta, nicorandil, ranolazina e ivabradina. Esses medicamentos são recomendados como estratégia inicial para controle dos sintomas na DAC estável, com abordagem gradual para introdução e titulação dos agentes¹.

A angina pode ocorrer sem obstrução das principais artérias coronárias. Pode surgir de anormalidades microcirculatórias que não são visíveis na angiografia coronária. O desconforto torácico devido ao esforço na ausência de DAC visível é referido como angina microvascular, considerada uma doença separada da angina causada por obstrução coronária visível, que pode ser tratada com medicamentos antianginosos que não abrem os vasos ateroscleróticos. Portanto, o principal mecanismo de benefício desses medicamentos deve ser por meio da alteração da

microvasculatura ou de efeitos globais, como redução da frequência cardíaca, pressão arterial ou pressão intracardíaca²⁴.

4.3 INTERVENÇÃO CORONÁRIA PERCUTÂNEA

Em 1977, Andreas Grüntzig realizou a primeira ICP para tratamento de sintomas anginosos²⁵. Após mais de 4 décadas de progresso e evolução técnica, a ICP contemporânea é realizada com implante de stents farmacológicos de terceira geração, preferencialmente orientados pela fisiologia invasiva e otimizados com administração de imagem intravascular²⁶.

4.4 CIRURGIA DE REVASCULARIZAÇÃO DO MIOCÁRDIO

A cirurgia de revascularização do miocárdio antecede o advento da ICP e foi a técnica original projetada para restaurar o fluxo arterial aferente por meio de uma estenose. Ela envolve a anastomose de enxertos venosos e arteriais colhidos nas artérias coronárias, distais a uma estenose, melhorando a perfusão em leito coronário distal e miocárdio²⁷.

5. REVASCULARIZAÇÃO PARA PREVENÇÃO DE MORTE E INFARTO DO MIOCÁRDIO

5.1 CABG versus não CABG

Os primeiros ensaios de CABG antecederam não apenas a ICP, mas também os medicamentos que previnem o IM e a morte. O Veterans Affairs Study²⁸, realizado entre 1972 e 1974, não mostrou nenhuma vantagem significativa de sobrevida aos 11 anos para pacientes submetidos a CABG. A análise de subgrupos não pré-especificados encontrou subgrupos nos quais a sobrevida foi melhor com CABG, ou seja, pacientes com doença de três vasos e comprometimento ventricular esquerdo.

Em conjunto com o Coronary Artery Surgery Study (CASS)²⁹ e o European Coronary Surgery Study (ECSS)³⁰, a meta-análise Yusuf et al³¹ mostrou resultados favoráveis para CABG versus nenhuma CABG. A CABG tem a melhor oportunidade para reduzir eventos quando há muitos IM e mortes a serem prevenidos no período de acompanhamento, para compensar os riscos iniciais do procedimento. A melhor época para testar a CABG e mostrar um benefício foi, portanto, as décadas de 1970 e 1980. Embora esses ensaios tenham diferido nos grupos de pacientes recrutados, todos foram realizados antes da introdução das estatinas e do uso rotineiro de aspirina. Esses ensaios de revascularização se mantêm até hoje a evidência de ancoragem para CABG na DAC estável³¹.

5.2 REVASCULARIZAÇÃO NA ERA DA ICP

A primeira ICP foi a angioplastia com balão sem stent, realizada para aliviar a angina²⁵. A CRM foi considerada benéfica em termos de prognóstico e, portanto, a ICP foi testada para um benefício prognóstico semelhante. O primeiro estudo a avaliar a ICP foi o Medicine Angioplastia or Surgery Study

(MASS)³², randomizado para três métodos: revascularização do miocárdio, angioplastia com balão e sem revascularização.

A angioplastia com balão – ou seja, sem stent – está associada a altas taxas de revascularização. Isso se refletiu nos resultados, nos quais os braços com angioplastia e sem revascularização tiveram uma taxa significativamente maior de angina refratária que exigiu procedimento de revascularização. As taxas de IM e morte, no entanto, não foram muito diferentes entre os braços. O ensaio subsequente de Randomized Intervention in the Treatment of Angina (RITA-2), de 1997, mostrou uma taxa significativamente maior de desfechos primários (IM e morte) no braço da angioplastia. O segundo Medication, Angioplasty or Surgery Study (MASS-2)³³, com 611 pacientes, tinha 3 vezes o tamanho de seu antecessor e introduziu stents no braço da angioplastia. Foi o primeiro estudo a exigir não apenas estenose coronariana, mas também isquemia, que pode ser detectado em um teste ou inferido a partir dos sintomas. Os resultados novamente mostraram taxas significativamente mais altas de revascularização para angina com ICP, mas nenhuma diferença na morte ou IM entre os braços. Estes primeiros ensaios eram pequenos para detectar a redução de eventos cardiovasculares e, devido à sua época, omitiram a maior parte do que hoje é considerada terapia médica essencial.

6. TERAPIA MÉDICA DE REDUÇÃO DE RISCO

Um novo capítulo dos ensaios de revascularização começou quando se reconheceu que o efeito incremental da revascularização deveria ser medido com ambos os braços recebendo aspirina e estatinas. O estudo Clinical Outcomes Utilizing Revascularization and Aggressive Drug Evaluation (COURAGE)⁷ randomizou 2.287 pacientes para ICP versus nenhuma ICP, com mais de 90% em cada braço recebendo aspirina e mais de 90% em cada braço recebendo estatina juntamente com outra terapia médica orientada pelas diretrizes.

Mesmo ao longo de cinco anos, não foi observada diferença significativa no objetivo primário entre os braços. Uma alegação frequente foi que o COURAGE não incluiu a isquemia como critério de entrada. Porém, todos os pacientes apresentavam evidência objetiva não invasiva de isquemia antes da inclusão, 88% dos pacientes tinham angina no início do estudo e aqueles sem angina contavam com pelo menos uma estenose angiográfica $\geq 80\%$ ⁷.

Focando exclusivamente em pacientes com diabetes, o estudo Bypass Angioplastia Revascularization Investigation 2 Diabetes (BARI 2D)³⁴ dividiu os pacientes entre aqueles adequados para ICP e aqueles adequados para CABG. Cada estrato foi então randomizado para revascularização versus nenhuma revascularização. Dentro do estrato adequado para CRM, foi observada uma redução no número de IM (mas não de morte) por revascularização. Dentro do grupo PCI não foi observada diferença significativa.

À medida que as técnicas de ICP se desenvolveram, surgiram novas questões sobre a melhor forma de selecionar os pacientes nos quais a ICP poderia ter benefício prognóstico. A reserva de fluxo fracionada (FFR) foi desenvolvida como uma medida do significado hemodinâmico de uma estenose coronária²⁹. Isto deu início à era dos ensaios que avaliavam se a fisiologia coronária invasiva para determinar o significado funcional de uma estenose poderia selecionar pacientes que obteriam benefícios revascularização^{35,36}.

No ensaio Fractional Flow Reserve versus Angiography for Multivessel Evaluation 2 (FAME 2)³⁷, em pacientes que tiveram um FFR $\leq 0,8$, nenhuma diferença significativa foi observada em IM ou morte entre ICP e não ICP. O estudo relatou uma taxa reduzida de seu desfecho primário composto de morte, IM e revascularização urgente no braço da ICP, o que levou à interrupção precoce do estudo. Porém, isso foi motivado por um excesso substancial na revascularização urgente no braço sem ICP, que está sujeito a viés num ensaio não cego³⁸. É importante ressaltar que, aos 2 e 5 anos de seguimento, o ensaio FAME-2 não demonstrou qualquer diferença na mortalidade e taxas de infarto do miocárdio entre os braços de ICP e sem ICP³⁹.

7. REVASCULARIZAÇÃO CORONÁRIA DA DAC OBSTRUTIVA

Em pacientes com SCC, evidências desafiaram o conceito de que a revascularização pode melhorar mais o prognóstico do que o TMO^{25,40}. A prevalência relativamente menor de doença grave nas populações atuais em comparação com o passado e a eficácia prognóstica da TMO direcionada a alguns determinantes de risco estabelecidos de aterosclerose e/ou isquemia coronariana poderiam de alguma forma explicar esses achados. Porém, o conceito estabelecido de que a revascularização poderia melhorar os sintomas e o prognóstico em pacientes com DAC obstrutiva ainda orienta a prática clínica. Assim, encaminhar pacientes com sintomas estáveis para angiografia coronária invasiva (ACI) com base apenas na suspeita clínica e sem documentação objetiva de isquemia miocárdica induzível ainda é uma escolha comum⁴¹⁻⁴³.

Publicações mostraram que os números da probabilidade pré-teste (PPT) nas diretrizes anteriores da ESC foram superestimados⁴⁴. As atuais diretrizes da ESC para o manejo da SCC utilizam modelos de predição atualizados, apresentando valores de probabilidade de DAC significativa em torno de 1/3 dos relatados anteriormente, e recomendam a definição preliminar do PPT da doença. Em pacientes com PPT > 15%, a imagem cardíaca não invasiva é recomendada para detectar isquemia miocárdica de alto risco ou DAC obstrutiva antes de considerar procedimentos invasivos¹.

Essas recomendações ainda são baseadas em evidências provenientes de estudos observacionais históricos que sugerem que isquemia significativa na ausência de cicatriz extensa se beneficiaria da revascularização⁴⁵. Este conceito foi desafiado por ensaios randomizados

recentes, como o ensaio International Study of Comparative Health Effectiveness with Medical and Invasive Approaches (ISCHEMIA)⁴⁶, em que pacientes com suspeita de DAC e isquemia moderada a grave foram randomizados para uma estratégia invasiva – ACI e revascularização quando viável – mais TMO ou tratamento conservador apenas com TMO. Ao longo de um seguimento de 5 anos, não houve diferença significativa na sobrevida livre de eventos entre as 2 estratégias, levando a reconsiderar a indicação de procedimentos invasivos em pacientes com suspeita de DAC e isquemia moderada a grave.

Esses resultados foram os últimos de uma série de evidências provenientes de ensaios randomizados que minimizam progressivamente o papel dos testes funcionais para estratificar o risco e orientar o manejo de populações contemporâneas de pacientes com SCC e baixa prevalência de DAC e baixo risco geral de futuros eventos cardíacos. Apesar dessas evidências também há razões para questionar a conclusão simplista de que a revascularização é inútil em pacientes com isquemia extensa documentada⁴⁶⁻⁴⁸.

Primeiramente, na maioria desses ensaios foram utilizadas modalidades múltiplas, diferentes e não necessariamente equivalentes para a avaliação da isquemia miocárdica^{49,50}. Em segundo lugar, algumas categorias relevantes de pacientes – como estenose anatômica do tronco principal esquerdo, estenose proximal da DAE, disfunção sistólica do VE e sintomas graves no início do estudo – foram excluídas dos principais ensaios clínicos randomizados (ECR) sobre SCC, reduzindo o número de pacientes de alto risco, que poderiam ter se beneficiado mais com a revascularização. A existência e o grau exato da carga específica de isquemia em que a revascularização possivelmente melhoraria o prognóstico em relação à TMO, por sua vez, ainda é uma questão de especulação. De acordo com as diretrizes clínicas atuais, a revascularização deve ser indicada em pacientes com carga isquêmica >10% do VE¹.

Em um grande estudo observacional, a associação entre ICP ou CRM precoce – realizada menos de 90 dias a partir da primeira avaliação –, a carga isquêmica e a mortalidade por todas as causas foi investigada em uma grande população de pacientes submetidos à tomografia computadorizada por emissão de fóton único (SPECT). Na análise de sobrevida, quando os pacientes foram estratificados de acordo com a extensão da isquemia, a revascularização coronariana – com ICP ou CRM – foi relacionada à diminuição da mortalidade em pacientes com isquemia envolvendo >15% do miocárdio⁵¹. Esses achados foram consistentes com avaliações anteriores e ofereceram um limiar mais elevado para a gravidade da isquemia, que pode estar associado ao benefício da revascularização⁴⁵.

A última grande limitação desses ensaios foi que o manejo dos pacientes não foi orientado pelos resultados de imagem, mas deixado ao critério dos médicos solicitantes. Assim, a adequação da revascularização coronariana – definida pelo tratamento de DAC obstrutiva associada a

isquemia significativa a jusante e adiamento da revascularização nos demais casos – não pode ser determinada. No estudo ISCHEMIA, a isquemia foi documentada apenas por ECG de estresse em quase 25% dos pacientes. Além disso, a ACI foi complementada por medidas de FFR em apenas 20% dos pacientes randomizados para a estratégia invasiva⁴⁶, enquanto a confirmação invasiva da gravidade hemodinâmica de uma estenose coronariana por FFR é exigida pelas diretrizes atuais¹.

Além disso, outras abordagens de imagem intravascular são cada vez mais reconhecidas como meios eficazes para orientar procedimentos de revascularização⁵². Na realidade, em uma percentagem significativa de pacientes a atribuição da isquemia a um território coronário específico não poderia ser possível e a adequação da revascularização difícil de ser estabelecida. Nesse sentido, têm-se acumulado evidências consistentes, demonstrando que embora a revascularização seja prognosticamente benéfica, procedimentos inadequados podem predispor a eventos cardíacos adversos^{52,53}.

Uma consideração final se aplica à eficácia prognóstica da TMO quando direcionada aos processos ateroscleróticos e isquêmicos coronarianos. A difusão da angiocoronariografia por tomografia computadorizada (ACTC) como primeiro exame de triagem em pacientes com SCC aumentou o reconhecimento da aterosclerose coronariana mesmo em seus estágios iniciais não obstrutivos. Foi demonstrado que a inclusão de ACTC no processo de diagnóstico de pacientes com SCC melhora os resultados em comparação com o tratamento padrão, independentemente do encaminhamento posterior para ACI ou procedimentos de revascularização⁴⁸.

Uma possível razão por trás desses achados é que a avaliação da anatomia coronariana com ACTC pode permitir uma melhor estratificação de risco de pacientes com SCC do que a imagem de isquemia, possivelmente identificando categorias de pacientes de alto risco que seriam perdidas pelas técnicas funcionais. Por exemplo, mesmo na ausência de lesões focais críticas, a presença de DAC difusa não obstrutiva ainda pode causar sintomas e isquemia miocárdica e pode estar associada a prognóstico adverso, merecendo TMO agressiva para prevenir eventos futuros^{54,55}.

As evidências atuais, portanto, favorecem uma avaliação precisa da carga anatômica e isquêmica coronariana em pacientes com SCC para estratificação de risco e direcionamento de TMO¹. Em pacientes com DAC obstrutiva, em que está documentada estenose de diâmetro >90% ou isquemia miocárdica grave induzível, a revascularização coronariana associada à TMO pode ainda ser a melhor opção, tanto para controlar os sintomas, quanto para possivelmente melhorar o desfecho⁵⁶. A avaliação combinada da anatomia coronariana e da isquemia miocárdica por meio de uma estratégia de imagem não invasiva apropriada pode representar a ferramenta ideal para a caracterização dos pacientes e uma prevenção para procedimentos invasivos inadequados⁵⁷⁻⁶⁰.

8. MANEJO DE PACIENTES COM DAC ESTÁVEL

A escolha da melhor estratégia diagnóstica a ser seguida em categorias específicas de pacientes com SCC ainda é motivo de discussão, dada a presença de um número limitado de estudos prospectivos comparativos em pacientes com SCC suspeita ou conhecida. Apesar de consideradas intercambiáveis para fins diagnósticos, as técnicas de imagem anatômicas e funcionais permitem a avaliação de aspectos distintos da DAC que estão associados a riscos específicos e podem possivelmente exigir tratamentos individualizados. As diretrizes atuais em SCC recomendam uma avaliação gradual dos pacientes, baseada em grande parte em modalidades de imagem não invasivas¹.

Embora a ACTC seja a técnica de referência para a avaliação da aterosclerose coronariana, a imagem de estresse é utilizada para quantificar a carga de isquemia miocárdica induzível. As populações de pacientes com SCC encaminhados para rastreamento apresentam uma prevalência de DAC significativa menor do que o esperado anteriormente, portanto, os candidatos ao rastreamento por imagem devem ser cuidadosamente selecionados para evitar riscos e custos desnecessários⁶¹. Segundo as diretrizes atuais, a avaliação da PPT da doença deve ser integrada com outros parâmetros clínicos para melhor identificar pacientes com probabilidade intermediária ou alta de DAC obstrutiva que devem ser submetidos a exames de imagem^{1,62}. Conseqüentemente, apenas pacientes considerados de alto risco de futuros eventos cardíacos maiores – taxa de eventos >3% por ano – após avaliação por imagem não invasiva devem ser encaminhados para ACI¹.

Quando um teste de imagem não invasivo fornece um resultado incerto, um segundo teste é recomendado. Isso é particularmente importante quando uma imagem anatômica como a ACTC é realizada primeiro. A evidência de DAC obstrutiva – na ausência de doença do tronco principal esquerdo ou de três vasos e/ou obstrução proximal da DAE – pode não ser suficiente para proceder à ACI. A demonstração de isquemia miocárdica significativa induzível por meio de um exame adicional de imagem de estresse identificará melhor os pacientes que se beneficiarão mais com procedimentos invasivos⁶³.

O estudo EVINCI-Outcome⁶⁴, que incluiu pacientes com angina estável submetidos à angina de peito e à imagem de estresse antes da ACI, fornece evidências sobre o papel da imagem para definir o tratamento adequado e os potenciais efeitos no prognóstico em pacientes com SCC e baixa prevalência de doença (30%). Pacientes com DAC nos quais a revascularização precoce foi definida como adequada – realizada na presença de isquemia induzível significativa e diferida na sua ausência – tiveram um desfecho não significativamente diferente daquele dos pacientes sem DAC.

Por outro lado, os pacientes com DAC que foram revascularizados – apesar de não haver evidência de isquemia ou nos quais a intervenção foi adiada apesar da evidência de isquemia – tiveram um risco aproximadamente

três vezes maior de eventos adversos coronarianos maiores do que os pacientes sem DAC. Assim, os resultados do estudo sugerem que, em uma população com baixa prevalência de DAC significativa, uma estratégia que utilize a ACTC como primeiro exame é razoável⁶⁴.

Mas, quando a doença anatômica é encontrada pela ACTC, a imagem funcional antes da ACI é necessária para identificar os pacientes com isquemia induzível significativa, que têm mais benefícios com a revascularização. Em uma análise de economia da saúde do mesmo estudo foi demonstrado que estratégias não invasivas combinadas com ACTC e imagens de estresse são custo-efetivas como prevenção da ACI e para selecionar candidatos para revascularização precoce⁶⁵.

Existem evidências limitadas sobre o possível papel adicional da imagem cardíaca anatômica/funcional combinada a esse cenário. Os exames de imagem com estresse nuclear são adequados para complementar os resultados da ACTC também devido ao seu reconhecido papel prognóstico⁶⁶. A integração da informação funcional da imagem da perfusão miocárdica (MPI) com a descrição anatômica da doença aterosclerótica coronariana é facilmente obtida em reconstruções 3D por imagens híbridas de SPECT/CT e PET/CT⁶⁷. A combinação com ACTC realizada com scanners de nova geração e protocolos de aquisição específicos permite obter esta informação combinada com uma dose global de radiação entre 4 e 10 mSv, tornando a imagem cardíaca combinada anatômica/funcional uma alternativa à abordagem clássica de imagem única. A imagem híbrida, ao avaliar diretamente o significado funcional de uma estenose coronária, é promissora para aplicação clínica futura na melhor seleção de pacientes para procedimentos invasivos⁶⁸.

O valor clínico desta abordagem foi recentemente explorado no ensaio EVINCI⁵⁷. Em uma população multicêntrica de 252 pacientes com PPT intermediário de DAC, imagens híbridas foram obtidas por fusão 3D de conjuntos de dados SPECT/CT ou PET/CT e avaliadas por observadores independentes. A presença de conexão anátomo-funcional – defeito de perfusão induzível a jusante de uma lesão coronária obstrutiva na ACTC – permitiu reconhecer DAC significativa em 24% dos pacientes, enquanto uma conexão negativa excluiu DAC significativa em 41% dos pacientes com ótima precisão diagnóstica em comparação com o ACI. Devido à avaliação 3D da anatomia coronária e da perfusão miocárdica, a imagem híbrida também permitiu realocar defeitos de perfusão para o território coronário apropriado em 42% dos pacientes e previu revascularizações subseqüentes. Esses achados foram ainda mais fortalecidos por evidências recentes, indicando o valor prognóstico incremental da imagem híbrida em relação apenas à ACTC^{68,69}.

Uma alternativa ao teste de isquemia é a avaliação do significado hemodinâmico da estenose coronariana no momento da ACTC por meio da TC FFR⁵⁸⁻⁶⁰. O desenvolvimento de um índice baseado em ACTC representou um avanço relevante para permitir uma caracterização

anatomofuncional completa da DAC por meio de uma única investigação, possivelmente reduzindo o encaminhamento inadequado posterior para angiografia coronária invasiva⁷⁰. Nos últimos anos, vários estudos relataram como os avanços progressivos dos modelos tecnológicos de dinâmica de fluidos (CFD) trouxeram um aumento da capacidade da TC FFR em identificar a presença de lesões coronárias hemodinamicamente significativas avaliadas de forma invasiva^{58,59}.

A TC FFR parece adequada para a investigação de pacientes com SCC suspeita ou conhecida, pois oferece alta precisão na detecção de DAC hemodinamicamente significativa sem exposição adicional à radiação e melhor custo-efetividade se comparada ao tratamento padrão. Porém, algumas limitações técnicas dos ser algoritmos devem ser reconhecidas, incluindo a análise remota e demorada, necessária para que o software seja mais testado e validado. Neste contexto, novos índices foram propostos para superar algumas das limitações dos algoritmos tradicionais. Entre eles, o índice de avaliação funcional virtual (vFAI), derivado da aplicação de dinâmica de fluxo I a conjuntos de dados ACTC padrão, teve a principal vantagem de exigir um tempo computacional mais curto (20 a 30 minutos em média) para obter os resultados em cada caso^{60,71}.

Foi demonstrado que a TC FFR imita os resultados do FFR invasivo e está associada à isquemia induzível detectada pelo SPECT de estresse^{72,73}. Por outro lado, o vFAI foi validado tanto versus FFR invasivo quanto contra medições absolutas de MBF derivadas de PET como medidas integradas da dinâmica global do fluido coronariano. Mas, ainda são necessárias pesquisas adicionais para demonstrar seu possível papel adicional na avaliação diagnóstica de pacientes com DAC. Apesar de algumas limitações metodológicas intrínsecas, a TC FFR e o vFAI podem ser uma ferramenta apropriada para interrogar o significado funcional de uma estenose coronária na ACT e como uma prevenção da angiografia coronária invasiva para revascularização^{60,71}.

A ACI, portanto, ainda é comumente utilizada para o diagnóstico e para orientar o tratamento sem uma pré-seleção adequada de pacientes, resultando em custos elevados, estudos invasivos negativos frequentes ou procedimentos de revascularização guiados principalmente por achados anatômicos. Mesmo quando a imagem de estresse é realizada, seus resultados não são totalmente considerados no tratamento posterior dos pacientes. Em conjunto, os resultados mais recentes indicam a necessidade de realizar mais ensaios que possam avaliar o impacto prognóstico e custo-eficácia de um algoritmo de gestão guiado pela combinação apropriada de imagens anatômicas e funcionais em comparação com a investigação padrão^{57,74}.

Da mesma forma, mais pesquisas são necessárias para definir se o papel da imagem não invasiva para orientar o manejo de pacientes com DAC estável poderia ser reforçado pela capacidade de caracterizar características de placa coronariana de alto risco, que oferecem um valor prognóstico

relevante, independentemente do grau de obstrução e da isquemia associada⁷⁵⁻⁷⁷. Se o reconhecimento de placas vulneráveis, a promoção de um tratamento médico mais agressivo e/ou a orientação de procedimentos intervencionistas direcionados poderiam melhorar o resultado é uma questão em aberto⁷⁸. Além disso, a estratificação e a gestão do risco em um indivíduo poderão ser melhoradas por meio de uma abordagem de aprendizagem automática. Um número relevante de variáveis de imagem pode ser derivado automaticamente e mesclado com variáveis clínicas obtidas por registros de saúde digitalizados para alimentar sistemas de apoio à decisão baseados em inteligência artificial, capazes de estratificar o prognóstico e orientar o tratamento eficaz^{79,80}.

9. MANEJO DE PACIENTES COM INSUFICIÊNCIA CARDÍACA ISQUÊMICA

A miocardiomiopatia isquêmica (MCI) é geralmente identificada pela presença de disfunção sistólica significativa do ventrículo esquerdo (VE), definida pela fração de ejeção (FE) do VE inferior a 40%, associada à presença de DAC extensa⁸¹. Embora esses pacientes tenham sido quase sistematicamente excluídos dos mais recentes ensaios clínicos randomizados sobre o manejo de indivíduos com SCC, a revascularização coronariana completa ainda é uma indicação de classe I nessa população, de acordo com as recomendações atuais das diretrizes da ESC⁸².

A maior parte das evidências que favorecem a revascularização em pacientes com MCI deriva de estudos observacionais antigos⁸³, enquanto evidências menos relevantes vêm de ECRs. A avaliação da viabilidade miocárdica por imagem não invasiva ainda é defendida nesses pacientes para decidir sobre a necessidade de revascularização coronariana^{1,82,84}, com base na suposição de que na presença de carga relevante de hibernação do miocárdio coronário a revascularização resultaria na recuperação da função do VE e levaria a um benefício prognóstico significativo⁸³. No entanto, também em pacientes com MCI, os ECR recentes forneceram resultados conflitantes⁸⁵⁻⁸⁷.

O estudo Surgical Treatment for Ischemic Heart Failure (STICH)⁸⁸ é até agora o maior ECR a avaliar o impacto da revascularização coronária cirúrgica em pacientes com MCI. Dos 1.212 pacientes inscritos, 610 foram submetidos a cirurgia de revascularização do miocárdio (CRM) além da TMO, enquanto 602 pacientes foram randomizados apenas para TMO. Apesar dos resultados globais do ensaio terem sido a favor da CABG, essa diferença foi obtida após extenso acompanhamento, pois o aumento precoce da mortalidade relacionado com a cirurgia cardíaca foi compensada por efeitos benéficos somente após >4 anos. O subestudo de viabilidade pré-especificado do STICH incluiu os 601 pacientes com informações disponíveis sobre a presença e extensão da viabilidade miocárdica, obtida através de tomografia computadorizada por emissão de fóton único (SPECT) ou ecocardiografia de estresse^{86,89}.

Embora os pacientes revascularizados – apesar da ausência de viabilidade significativa do VE – tivessem o pior prognóstico, essa diferença desapareceu após a correção das variáveis clínicas basais. No entanto, várias limitações importantes do estudo não permitem qualquer afirmação conclusiva sobre o tema. A princípio, os protocolos de imagem utilizados para a avaliação da viabilidade miocárdica eram heterogêneos, sendo permitidos, por exemplo, 5 protocolos SPECT diferentes. Além disso, como os pacientes não foram randomizados de acordo com os resultados da imagem de viabilidade, apenas evidências indiretas sobre o papel da imagem de viabilidade na MCI podem ser inferidas^{86,89}.

O estudo Positron Emission Tomography and Recovery Following Revascularisation (PARR-2)⁸⁵ randomizou pacientes com insuficiência cardíaca isquêmica para um tratamento guiado pela viabilidade ou tratamento padrão. A viabilidade miocárdica foi avaliada por meio de imagens PET com fluorodesoxiglicose (FDG) e a probabilidade de recuperação da função do VE após a revascularização foi estimada com base na carga do miocárdio em hibernação. Os resultados globais do estudo foram neutros, com uma taxa de eventos semelhante em pacientes randomizados para exames de imagem PET em comparação com o tratamento padrão.

Porém, em uma análise mais aprofundada, os pacientes com uma carga mais significativa de miocárdio hibernante (>7% do VE) mostraram um benefício prognóstico da revascularização coronária⁹⁰. Além disso, ao restringir a análise aos pacientes cujo manejo final foi aderente aos resultados da PET – revascularizados apenas na presença de miocárdio hibernante e tratados conservadoramente caso contrário – também foi observada uma vantagem prognóstica significativa do tratamento baseado em PET. As evidências disponíveis não permitem fazer uma afirmação conclusiva sobre o papel do manejo guiado pela viabilidade em pacientes com MCI, levantando a necessidade de ECRs dedicados ao tema⁹¹.

REFERÊNCIAS

1. Knuuti J. 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). *Russ J Cardiol.* 2020;25:119–180.
2. Neumann FJ, Sousa-Uva M, Ahlsson A, Alfonso F, Banning AP, Benedetto U, Byrne RA, Collet JP, Falk V, Head SJ, et al. 2018 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization. *Eur Heart J.* 2019;40:87–165.
3. Lawton JS, Tamis-Holland JE, Bangalore S, Bates ER, Beckie TM, Bischoff JM, Bittl JA, Cohen MG, DiMaio JM, Don CW, et al. 2021 ACC/AHA/SCAI Guideline for Coronary Artery Revascularization: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *Circulation.* 2022;79:e21–e129.

4. Weintraub WS, Spertus JA, Kolm P, Maron DJ, Zhang Z, Jurkovicz C, Zhang W, Hartigan PM, Lewis C, Veledar E, et al. Effect of PCI on Quality of Life in Patients with Stable Coronary Disease. *N Engl J Med*. 2008;359:677–687.
5. Al-Lamee R, Thompson D, Dehbi H-M, Sen S, Tang K, Davies J, Keeble T, Mielewicz M, Kaprielian R, Malik IS, et al. Percutaneous coronary intervention in stable angina (ORBITA): A double-blind, randomised controlled trial. *Lancet*. 2018;391:31–40.
6. Xaplanteris P, Fournier S, Pijls NH, Fearon WF, Barbato E, Tonino PA, Engstrøm T, Käåb S, Dambrink J-H, Rioufol G, et al. Five-Year Outcomes with PCI Guided by Fractional Flow Reserve. *N Engl J Med*. 2018;379:250–259.
7. Boden WE, O'Rourke RA, Teo KK, Hartigan PM, Maron DJ, Kostuk WJ, Knudtson M, Dada M, Casperson P, Harris CL, et al. Optimal Medical Therapy with or without PCI for Stable Coronary Disease. *N Engl J Med*. 2007;356:1503–1516.
8. Windecker S, Stortecky S, Stefanini GG, Dacosta BR, Rutjes AW, Di Nisio M, Siletta MG, Maione A, Alfonso F, Clemmensen PM, et al. Revascularisation versus medical treatment in patients with stable coronary artery disease: Network meta-analysis. *BMJ*. 2014;348:g3859.
9. Chacko L, Howard JP, Rajkumar C, Nowbar AN, Kane C, Mahdi D, Foley M, Shun-Shin M, Cole G, Sen S, et al. Effects of Percutaneous Coronary Intervention on Death and Myocardial Infarction Stratified by Stable and Unstable Coronary Artery Disease. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2020;13:e006363.
10. Yusuf S, Zucker D, Passamani E, Peduzzi P, Takaro T, Fisher L, Kennedy J, Davis K, Killip T, Norris R, et al. Effect of coronary artery bypass graft surgery on survival: Overview of 10-year results from randomised trials by the Coronary Artery Bypass Graft Surgery Trialists Collaboration. *Lancet*. 1994;344:563–570.
11. Sabatine MS, Bergmark BA, Murphy SA, O'Gara PT, Smith PK, Serruys PW, Kappetein AP, Park S-J, Park D-W, Christiansen EH, et al. Percutaneous coronary intervention with drug-eluting stents versus coronary artery bypass grafting in left main coronary artery disease: An individual patient data meta-analysis. *Lancet*. 2021;398:2247–2257.
12. Dunder K, Lind L, Lagerqvist B, Zethelius B, Vessby B, Lithell H. Cardiovascular risk factors for stable angina pectoris versus unheralded myocardial infarction. *Am Heart J* 2004;147:502-8.
13. Chacko L, P Howard J, Rajkumar C, et al. Effects of Percutaneous Coronary Intervention on Death and Myocardial Infarction Stratified by Stable and Unstable Coronary Artery Disease: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2020;13:e006363.

14. DeFilippis AP, Chapman AR, Mills NL, et al. Assessment and Treatment of Patients With Type 2 Myocardial Infarction and Acute Nonischemic Myocardial Injury. *Circulation* 2019;140:1661-78.
15. Collet J-P, 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;42:1289-367.
16. Antiplatelet Trialists' Collaboration. Collaborative overview of randomised trials of antiplatelet therapy: Prevention of death, myocardial infarction, and stroke by prolonged antiplatelet therapy in various categories of patients. *BMJ* 1994;308:81-106.
17. Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Lancet* 1994;344:1383-9.
18. Fox KM, EUROpean trial On reduction of cardiac events with Perindopril in stable coronary Artery disease Investigators. Efficacy of perindopril in reduction of cardiovascular events among patients with stable coronary artery disease: randomised, doubleblind, placebo-controlled, multicentre trial (the EUROPA study). *Lancet* 2003;362:782-8.
19. Yusuf S, Sleight P, Pogue J, Bosch J, Davies R, Dagenais G, Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. Effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. *N Engl J Med* 2000;342:145-53.
20. Bangalore S, Fakhri R, Wandel S, Toklu B, Wandel J, Messerli FH. Renin angiotensin system inhibitors for patients with stable coronary artery disease without heart failure: systematic review and meta-analysis of randomized trials. *BMJ* 2017;356:j4.
21. Sabatine MS, Giugliano RP, Keech AC, et al, FOURIER Steering Committee and Investigators. Evolocumab and Clinical Outcomes in Patients with Cardiovascular Disease. *N Engl J Med* 2017;376:1713-22.
22. Giugliano RP, Cannon CP, Blazing MA, et al, IMPROVE-IT (Improved Reduction of Outcomes: Vytorin Efficacy International Trial) Investigators. Benefit of Adding Ezetimibe to Statin Therapy on Cardiovascular Outcomes and Safety in Patients With Versus Without Diabetes Mellitus: Results From IMPROVE-IT (Improved Reduction of Outcomes: Vytorin Efficacy International Trial). *Circulation* 2018;137:1571-82.
23. Bhatt DL, Miller M, Brinton EA, et al, REDUCE-IT Investigators. REDUCE-IT USA: Results From the 3146 Patients Randomized in the United States. *Circulation* 2020;141:367-75.

24. Masi S, Rizzoni D, Taddei S, et al. Assessment and pathophysiology of microvascular disease: recent progress and clinical implications. *Eur Heart J* 2021;42:2590-604.
25. Gruntzig A. Transluminal dilatation of coronary-artery stenosis. *Lancet* 1978;1:263.
26. Al-Lamee R, Rajkumar CA, Ganesanathan S, Jeremias A. Optimising physiological endpoints of percutaneous coronary intervention. *EuroIntervention* 2021;16:e1470-83.
27. Goetz RH, Rohman M, Haller JD, Dee R, Rosenak SS. Internal mammary-coronary artery anastomosis. A nonsuture method employing tantalum rings. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1961;41:378- 86.
28. VA Coronary Artery Bypass Surgery Cooperative Study Group. Eighteen-year follow-up in the Veterans Affairs Cooperative Study of Coronary Artery Bypass Surgery for stable angina. *Circulation* 1992;86:121-30.
29. Pijls NHJ, De Bruyne B, Peels K, et al. Measurement of fractional flow reserve to assess the functional severity of coronary-artery stenoses. *N Engl J Med* 1996;334:1703-8.
30. European Coronary Surgery Study Group. Long-term results of prospective randomised study of coronary artery bypass surgery in stable angina pectoris. *Lancet* 1982;2:1173-80.
31. Yusuf S, Zucker D, Peduzzi P, et al. Effect of coronary artery bypass graft surgery on survival: overview of 10-year results from randomised trials by the Coronary Artery Bypass Graft Surgery Trialists Collaboration. *Lancet* 1994;344:563-70.
32. Hueb WA, Bellotti G, de Oliveira SA, et al. The Medicine, Angioplasty or Surgery Study (MASS): a prospective, randomized trial of medical therapy, balloon angioplasty or bypass surgery for single proximal left anterior descending artery stenoses. *J Am Coll Cardiol* 1995;26:1600-5.
33. Hueb W, Soares PR, Gersh BJ, et al. The medicine, angioplasty, or surgery study (MASS-II): a randomized, controlled clinical trial of three therapeutic strategies for multivessel coronary artery disease: one-year results. *J Am Coll Cardiol* 2004;43:1743-51.
34. Frye RL, August P, Brooks MM, et al, BARI 2D Study Group. A randomized trial of therapies for type 2 diabetes and coronary artery disease. *N Engl J Med* 2009;360:2503-15.
35. Tonino PA, De Bruyne B, Pijls NH, et al, FAME Study Investigators. Fractional flow reserve versus angiography for guiding percutaneous coronary intervention. *N Engl J Med* 2009;360:213-24.

36. Bech GJW, De Bruyne B, Pijls NHJ, et al. Fractional flow reserve to determine the appropriateness of angioplasty in moderate coronary stenosis: a randomized trial. *Circulation* 2001;103:2928-34.
37. De Bruyne B, Pijls NHJ, Kalesan B, et al, FAME 2 Trial Investigators. Fractional flow reserve-guided PCI versus medical therapy in stable coronary disease. *N Engl J Med* 2012;367:991-1001.
38. Rajkumar CA, Nijjer SS, Cole GD, Al-Lamee R, Francis DP. 'Faith Healing' and 'Subtraction Anxiety' in Unblinded Trials of Procedures: Lessons from DEFER and FAME-2 for End Points in the ISCHEMIA Trial. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2018;11:e004665.
39. Xaplanteris P, Fournier S, Pijls NHJ, et al, FAME 2 Investigators. Five-Year Outcomes with PCI Guided by Fractional Flow Reserve. *N Engl J Med* 2018;379:250-9.
40. Maron DJ, Hochman JS, Reynolds HR, Bangalore S, O'Brien SM, Boden WE, et al. Initial invasive or conservative strategy for stable coronary disease. *N Engl J Med*. 2020;382:1395-1407.
41. Neglia D, Liga R, Caselli C, Carpeggiani C, Lorenzoni V, Sicari R, et al. Anatomical and functional coronary imaging to predict long-term outcome in patients with suspected coronary artery disease: the EVINCI-outcome study. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2019;21:1273-1282.
42. Adamson PD, Williams MC, Dweck MR, Mills NL, Boon NA, Daghm M, et al. Guiding therapy by coronary CT angiography improves outcomes in patients with stable chest pain. *J Am Coll Cardiol*. 2019;74:2058-2070.
43. Parikh RV, Liu G, Plomondon ME, Sehested TSG, Hlatky MA, Waldo SW, et al. Utilization and outcomes of measuring fractional flow reserve in patients with stable ischemic heart disease. *J Am Coll Cardiol*. 2020;75:409-419.
44. Baskaran L, Danad I, Gransar H, Ó Hartaigh B, Schulman-Marcus J, Lin FY, et al. A comparison of the updated diamond-forrester, CAD consortium, and CONFIRM history-based risk scores for predicting obstructive coronary artery disease in patients with stable chest pain: the SCOT-HEART coronary CTA cohort. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2019;12:1392-1400.
45. Hachamovitch R, Rozanski A, Shaw LJ, Stone GW, Thomson LE, Friedman JD, et al. Impact of ischaemia and scar on the therapeutic benefit derived from myocardial revascularization vs. medical therapy among patients undergoing stress-rest myocardial perfusion scintigraphy. *Eur Heart J*. 2011;32:1012-1024.
46. Adamson PD, Williams MC, Dweck MR, Mills NL, Boon NA, Daghm M, et al. Guiding therapy by coronary CT angiography improves outcomes in patients with stable chest pain. *J Am Coll Cardiol*. 2019;74:2058-2070.

47. Hoffmann U, Ferencik M, Udelson JE, Picard MH, Truong QA, Patel MR, et al. Prognostic value of noninvasive cardiovascular testing in patients with stable chest pain: insights from the PROMISE Trial (Prospective Multicenter Imaging Study for Evaluation of Chest Pain). *Circulation*. 2017;135:2320-2332.
48. SCOT-HEART Investigators, Newby DE, Adamson PD, Berry C, Boon NA, Dweck MR, et al. Coronary CT angiography and 5-year risk of myocardial infarction. *N Engl J Med*. 2018;379:924-933.
49. Neglia D, Rovai D, Caselli C, Pietila M, Teresinska A, Aguadé-Bruix S, et al. Detection of significant coronary artery disease by noninvasive anatomical and functional imaging. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2015;8:e002179.
50. Danad I, Raijmakers PG, Driessen RS, Leipsic J, Raju R, Naoum C, et al. Comparison of coronary CT angiography, SPECT, PET, and hybrid imaging for diagnosis of ischemic heart disease determined by fractional flow reserve. *JAMA Cardiol*. 2017;2:1100-1107.
51. Miller RJH, Bonow RO, Gransar H, Park R, Slomka PJ, Friedman JD, et al. Percutaneous or surgical revascularization are associated with survival benefit in stable coronary artery disease. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2020;21:961-970.
52. Buccheri S, Franchina G, Romano S, Puglisi S, Venuti G, D'Arrigo P, et al. Clinical outcomes following intravascular imaging-guided versus coronary angiography-guided percutaneous coronary intervention with stent implantation: a systematic review and Bayesian network meta-analysis of 31 studies and 17,882 patients. *JACC Cardiovasc Interv*. 2017;10:2488-2498.
53. Xaplanteris P, Fournier S, Pijls NHJ, Fearon WF, Barbato E, Tonino PAL, et al. Five-year outcomes with PCI guided by fractional flow reserve. *N Engl J Med*. 2018;379:250-259.
54. Liga R, Marini C, Coceani M, Filidei E, Schlueter M, Bianchi M, et al. Structural abnormalities of the coronary arterial wall—in addition to luminal narrowing—affect myocardial blood flow reserve. *J Nucl Med*. 2011;52:1704-1712.
55. Williams MC, Moss AJ, Dweck M, Adamson PD, Alam S, Hunter A, et al. Coronary artery plaque characteristics associated with adverse outcomes in the SCOT-HEART study. *J Am Coll Cardiol*. 2019;73:291-301.
56. Spertus JA, Jones PG, Maron DJ, O'Brien SM, Reynolds HR, Rosenberg Y, et al. Health-status outcomes with invasive or conservative care in coronary disease. *N Engl J Med*. 2020;382:1408-1419.
57. Liga R, Vontobel J, Rovai D, Marinelli M, Caselli C, Pietila M, et al. Multicentre multi-device hybrid imaging study of coronary artery disease: results from the EVALuation of INtegrated Cardiac Imaging for the Detection

and Characterization of Ischaemic Heart Disease (EVINCI) hybrid imaging population. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2016;17:951-960.

58. Min JK, Leipsic J, Pencina MJ, Berman DS, Koo BK, van Mieghem A, et al. Diagnostic accuracy of fractional flow reserve from anatomic CT angiography. *JAMA*. 2012;308:1237–1245.

59. Douglas PS, De Bruyne B, Pontone G, Patel MR, Norgaard BL, Byrne RA, et al. 1-year outcomes of FFRCT-guided care in patients with suspected coronary disease: the PLATFORM study. *J Am Coll Cardiol*. 2016;68:435–445.

60. Anagnostopoulos CD, Siogkas PK, Liga R, Benetos G, Maaniitty T, Sakellarios AI, et al. Characterization of functionally significant coronary artery disease by a coronary computed tomography angiography-based index: a comparison with positron emission tomography. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2019;20:897-905.

61. Douglas PS, Hoffmann U, Patel MR, Mark DB, Al-Khalidi HR, Cavanaugh B, et al. Outcomes of anatomical versus functional testing for coronary artery disease. *N Engl J Med*. 2015;372:1291-1300.

62. Juarez-Orozco LE, Saraste A, Capodanno D, Prescott E, Ballo H, Bax JJ, et al. Impact of a decreasing pre-test probability on the performance of diagnostic tests for coronary artery disease. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2019;20:1198-1207.

63. Ghadri JR, Pazhenkottil AP, Nkoulou RN, Goetti R, Buechel RR, Husmann L, et al. Very high coronary calcium score unmasks obstructive coronary artery disease in patients with normal SPECT MPI. *Heart*. 2011;97:998-1003.

64. Neglia D, Liga R, Caselli C, Carpeggiani C, Lorenzoni V, Sicari R, et al. Anatomical and functional coronary imaging to predict long-term outcome in patients with suspected coronary artery disease: the EVINCI-outcome study. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2019;21:1273-1282.

65. Lorenzoni V, Bellelli S, Caselli C, Knuuti J, Underwood SR, Neglia D, et al. Cost-effectiveness analysis of stand-alone or combined noninvasive imaging tests for the diagnosis of stable coronary artery disease: results from the EVINCI study. *Eur J Health Econ*. 2019;20:1437-1449.

66. Gaemperli O, Saraste A, Knuuti J. Cardiac hybrid imaging. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2012;13:51-60.

67. Flotats A, Knuuti J, Gutberlet M, Marcassa C, Bengel FM, Kaufmann PA, et al. Hybrid cardiac imaging: SPECT/CT and PET/CT. A joint position statement by the European Association of Nuclear Medicine (EANM), the European Society of Cardiac Radiology (ESCR) and the European Council of Nuclear Cardiology (ECNC). *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2011;38:201–212.

68. Pazhenkottil AP, Nkoulou RN, Ghadri JR, Herzog BA, Buechel RR, Küest SM, et al. Prognostic value of cardiac hybrid imaging integrating single-photon emission computed tomography with coronary computed tomography angiography. *Eur Heart J*. 2011;32:1465–1471.
69. Maaniitty T, Stenström I, Bax JJ, Uusitalo V, Ukkonen H, Kajander S, et al. Prognostic value of coronary CT angiography with selective PET perfusion imaging in coronary artery disease. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2017;10:1361-1370.
70. Curzen NP, Nolan J, Zaman AG, Nørgaard BL, Rajani R. Does the routine availability of CT-derived FFR influence management of patients with stable chest pain compared to CT angiography alone?: the FFRCT RIPCORDER Study. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2016;9:1188–1194.
71. Siogkas PK, Anagnostopoulos CD, Liga R, Exarchos TP, Sakellarios AI, Rigas G, et al. Noninvasive CT-based hemodynamic assessment of coronary lesions derived from fast computational analysis: a comparison against fractional flow reserve. *Eur Radiol*. 2019;29:2117-2126.
72. Gonzalez JA, Lipinski MJ, Flors L, Shaw PW, Kramer CM, Salerno M. Meta-analysis of diagnostic performance of coronary computed tomography angiography, computed tomography perfusion, and computed tomography fractional flow reserve in functional myocardial ischemia assessment versus invasive fractional flow reserve. *Am J Cardiol*. 2015;116:1469–1478.
73. Nakanishi R, Osawa K, Ceponiene I, Huth G, Cole J, Kim M, et al. The diagnostic performance of SPECT-MPI to predict functional significant coronary artery disease by fractional flow reserve derived from CCTA (FFRCT): sub-analysis from ACCURACY and VCT001 studies. *Int J Cardiovasc Imaging*. 2017;33:2067–2072.
74. Hachamovitch R, Nutter B, Hlatky MA, Shaw LJ, Ridner ML, Dorbala S, et al. Patient management after noninvasive cardiac imaging results from SPARC (Study of myocardial perfusion and coronary anatomy imaging roles in coronary artery disease). *J Am Coll Cardiol*. 2012;59:462-474.
75. Giannopoulos AA, Benz DC, Gräni C, Buechel RR. Imaging the event-prone coronary artery plaque. *J Nucl Cardiol*. 2019;26:141-153.
76. Otsuka K, Fukuda S, Tanaka A, Nakanishi K, Taguchi H, Yoshikawa J, et al. Napkin-ring sign on coronary CT angiography for the prediction of acute coronary syndrome. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2013;6:448-457.
77. Lee JM, Choi KH, Koo BK, Park J, Kim J, Hwang D, et al. Prognostic implications of plaque characteristics and stenosis severity in patients with coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol*. 2019;21:2413-2424.
78. Stone GW, Maehara A, Ali ZA, Held C, Matsumura M, Kjølner-Hansen L, et al. Percutaneous coronary intervention for vulnerable coronary atherosclerotic plaque. *J Am Coll Cardiol*. 2020;76:2289-2301.

79. Hu LH, Betancur J, Sharir T, Einstein AJ, Bokhari S, Fish MB, et al. Machine learning predicts per-vessel early coronary revascularization after fast myocardial perfusion SPECT: results from multicentre REFINE SPECT registry. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2020;21:549-559.
80. Rios R, Miller RJH, Hu LH, Otaki Y, Singh A, Diniz M, et al. Determining a minimum set of variables for machine learning cardiovascular event prediction: results from REFINE SPECT registry. *Cardiovasc Res*. 2021.
81. Cabac-Pogorevici I, Muk B, Rustamova Y, Kalogeropoulos A, Tzeis S, Vardas P. Ischaemic cardiomyopathy. Pathophysiological insights, diagnostic management and the roles of revascularisation and device treatment. Gaps and dilemmas in the era of advanced technology. *Eur J Heart Failure*. 2020;22:789-99.
82. Neumann FJ, Sousa-Uva M, Ahlsson A, Alfonso F, Banning AP, Benedetto U, et al. 2018 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization. *Eur Heart J*. 2019;40:87-165.
83. Ling LF, Marwick TH, Flores DR, Jaber WA, Brunken RC, Cerqueira MD, et al. Identification of therapeutic benefit from revascularization in patients with left ventricular systolic dysfunction: inducible ischemia versus hibernating myocardium. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2013;6:363-72.
84. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, Bueno H, Cleland JGF, Coats AJS, et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: the Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J*. 2016;37:2129-200.
85. Beanlands RS, Nichol G, Huszti E, Humen D, Racine N, Freeman M, et al. F-18-fluorodeoxyglucose positron emission tomography imaging-assisted management of patients with severe left ventricular dysfunction and suspected coronary disease: a randomized, controlled trial (PARR-2). *J Am Coll Cardiol*. 2007;50:2002-12.
86. Bonow RO, Maurer G, Lee KL, Holly TA, Binkley PF, Desvigne-Nickens P, et al. Myocardial viability and survival in ischemic left ventricular dysfunction. *N Engl J Med*. 2011;364:1617-25.
87. Cleland JG, Calvert M, Freemantle N, Arrow Y, Ball SG, Bonser RS, et al. The Heart Failure Revascularisation Trial (HEART). *Eur J Heart Fail*. 2011;13:227-33.
88. Velazquez EJ, Lee KL, Jones RH, Al-Khalidi HR, Hill JA, Panza JA, et al. Coronary-artery bypass surgery in patients with ischemic cardiomyopathy. *N Engl J Med*. 2016;374:1511-20.
89. Bonow RO, Castelveccchio S, Panza JA, Berman DS, Velazquez EJ, Michler RE, et al. Severity of remodeling, myocardial viability, and survival

in ischemic LV dysfunction after surgical revascularization. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2015;8:1121-9.

90. D'Egidio G, Nichol G, Williams KA, Guo A, Garrard L, deKemp R, et al. Increasing benefit from revascularization is associated with increasing amounts of myocardial hibernation: a substudy of the PARR-2 trial. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2009;2:1060-8.

91. Mc Ardle B, Shukla T, Nichol G, deKemp RA, Bernick J, Guo A, et al. Long-Term follow-up of outcomes with F-18-fluorodeoxyglucose positron emission tomography imaging-assisted management of patients with severe left ventricular dysfunction secondary to coronary disease. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2016;9:e004331.

CAPÍTULO 24

AVALIAÇÃO DO RISCO CARDIOVASCULAR E INTERVENÇÕES TERAPÊUTICAS NA DOENÇA ARTERIAL PERIFÉRICA

Diana Shimoda Nakasako;
Jacqueline Marcelly Oliveira;
João Luiz Itagiba Fonseca;
Lívia Botelho e Silva;
Luiz Cesar Rebelo Clos;
Marcelo Melo Martins;
Natalie Christine Braz Fernandes;
Ricardo Jorge Boulhosa Bezerra;
Ricardo Marinho da Costa.

RESUMO

A doença arterial periférica (DAP) é uma condição vascular caracterizada pela redução do fluxo sanguíneo nas artérias que suprem os membros inferiores, resultando em sintomas como claudicação intermitente, dor em repouso e ulcerações crônicas. Este distúrbio é predominantemente causado pela aterosclerose, uma condição na qual as artérias se estreitam devido ao acúmulo de placas de gordura e depósitos de cálcio em suas paredes. A prevalência da DAP está aumentando globalmente, especialmente entre os idosos e aqueles com fatores de risco cardiovasculares, como tabagismo, diabetes, hipertensão arterial e dislipidemia. Além disso, a DAP está associada a um risco aumentado de eventos cardiovasculares adversos, como infarto agudo do miocárdio e acidente vascular cerebral, tornando-se uma preocupação significativa para a saúde pública. O diagnóstico da DAP geralmente envolve uma combinação de história clínica, exame físico e testes diagnósticos, como o índice tornozelo-braço (ITB), ultrassonografia e angiografia por tomografia computadorizada (CTA) ou ressonância magnética (RM). Uma vez diagnosticada, a abordagem terapêutica visa aliviar os sintomas, melhorar a qualidade de vida do paciente e reduzir o risco de complicações cardiovasculares. Isso pode incluir mudanças no estilo de vida, como cessação do tabagismo, dieta saudável e exercícios físicos regulares, além do uso de medicamentos antiplaquetários, agentes anti-hipertensivos e estatinas. Em casos mais avançados, podem ser considerados procedimentos invasivos, como angioplastia com colocação de stent ou cirurgia de revascularização arterial, para restaurar o fluxo sanguíneo adequado para os membros afetados. No entanto, o manejo da DAP é multifacetado e deve ser individualizado de acordo com a gravidade dos

sintomas, a extensão da doença e as condições médicas concomitantes do paciente.

Palavras-chave: Doença arterial periférica. Artérias. Claudicação intermitente. Infarto do miocárdio. Acidente vascular cerebral

1. PANORAMA GERAL

As doenças não transmissíveis (DNT) hoje são uma das principais causas de morbidade e mortalidade nas regiões desenvolvidas e em desenvolvimento mundiais. A carga de doenças atribuída às DNT continua a aumentar em todo o mundo, sendo as doenças cardiovasculares (DCV) a maior causadora de mortalidade e morbidade. Conseqüentemente, a prevalência de doença arterial periférica (DAP) – também conhecida como doença arterial periférica dos membros inferiores (LEAD) – tem aumentado progressivamente^{1,2}. A DAP é uma doença aterosclerótica progressiva das extremidades inferiores, sendo considerada um indicador de aterosclerose generalizada³.

O sintoma mais comum da DAP é a claudicação, dor nas panturrilhas, coxas ou nádegas, caracteristicamente desencadeadas ao caminhar e que diminuem com o repouso. Outros sintomas também podem incluir dor atípica aos esforços e dor isquêmica em repouso. Os estágios finais podem resultar em perda de tecido e amputação. A DAP pode permanecer assintomática por um tempo, mas quando sintomática está associada a limitações graves na função física, especialmente caminhada e uma ampla gama de atividades diárias⁴.

A grande maioria dos pacientes permanece assintomática mesmo com ITB >0,9. A doença arterial periférica assintomática combinada com fatores de risco tradicionais – hipertensão, diabetes mellitus e tabagismo – eleva substancialmente o risco cardiovascular. Pacientes com suspeita de doença subjacente devem ser submetidos a mais testes não invasivos⁵.

Foi demonstrado que a DAP está associada a morbidade e mortalidade significativas por doença cardiovascular (DCV), infarto do miocárdio (IM), acidente vascular cerebral (AVC) e eventos coronarianos adversos maiores (MACE). Descobriu-se que pacientes que sofrem de DAP apresentam risco igual de AVC ou infarto subsequente do que pacientes com DAC⁶. Indivíduos com DAP em estágio inicial não apresentam ou frequentemente subnotificam sintomas de claudicação e, apesar dos altos custos hospitalares associados à DAP em estágio avançado, a doença muitas vezes permanece não detectada e sem tratamento⁷.

Dados de uma revisão sistemática indicaram um aumento estimado na prevalência de DAP de mais de 17% (30 milhões de pessoas) durante um período de 5 anos (2010-2015) em relação a estimativas anteriores de 202,06 milhões de pessoas que sofrem de DAP em todo o mundo. Em 2015, estimou-se que cerca de 236 milhões de pessoas tinham DAP em todo o mundo, com uma percentagem ligeiramente superior de mulheres afetadas⁸.

Independentemente dos avanços nas modalidades de tratamento, os resultados permaneceram abaixo do ideal, não apenas em países de baixa e média renda, mas também em países com status socioeconômico mais elevado, especialmente em pacientes com isquemia crítica de membros. O número de pacientes com DAP tem aumentado acentuadamente, resultando em um aumento da carga de doenças relacionadas nos sistemas de saúde em todo o mundo⁹.

A DAP sintomática está associada a mudanças na qualidade de vida, sendo, juntamente com o diabetes a principal causa mundial de amputações de membros inferiores em todo o mundo¹⁰. As mulheres são igualmente afetadas pela carga da DAP e com frequência experimentam um declínio mais rápido na qualidade de vida e na capacidade funcional do que os homens, com as mulheres das minorias registrando resultados piores¹¹. A conscientização sobre a doença ainda é baixa entre as populações em risco e também na população em geral¹². Além da redução significativa na qualidade de vida, um número considerável de pacientes com DAP desenvolve sintomas de depressão, associados a limitações no funcionamento físico¹³.

O tratamento da DAP requer uma abordagem multidisciplinar, focando em dois aspectos principais: os sintomas específicos e os riscos e complicações que uma lesão específica pode potencialmente levar, e a redução do risco cardiovascular dos pacientes. As medidas não farmacológicas são também relevantes e podem contribuir significativamente para a redução do risco cardiovascular, incluindo a cessação do tabagismo como a mais importante mudança de estilo de vida, assim como uma dieta saudável e exercício físico regular¹⁴. Programas de exercícios supervisionados demonstraram ser benéficos para pacientes com DAP sintomática em termos de capacidade de caminhada, estado funcional e qualidade de vida¹⁵.

De acordo com as diretrizes atuais, a farmacoterapia para pacientes com DAP deve incluir terapia antiplaquetária e estatinas, levando em consideração fatores de risco adicionais, como diabetes mellitus ou hipertensão. O controle glicêmico e a terapia anti-hipertensiva são importantes para reduzir a incidência de futuros eventos cardiovasculares em pacientes sintomáticos com DAP. A escolha do regime antitrombótico ideal para reduzir eventos isquêmicos cardíacos e de membros sem aumentar o risco de sangramento grave e com risco de vida tem sido uma questão desafiadora e extensivamente estudada, dada a heterogeneidade dos pacientes com DAP¹⁶.

2. PREVALÊNCIA MUNDIAL DA DOENÇA ARTERIAL PERIFÉRICA

O século XX testemunhou avanços importantes na história dos cuidados de saúde e da medicina, resultando na chamada transição epidemiológica. A industrialização e a urbanização promoveram uma mudança nas principais causas de morbidade e mortalidade, principalmente

em sociedades com um status socioeconômico mais avançado, de deficiências nutricionais e doenças infecciosas para doenças crônicas degenerativas, incluindo doenças cardiovasculares (DCV), câncer e diabetes¹⁷.

A transição epidemiológica ainda não terminou. Diferentes regiões globais, países ou mesmo subgrupos da população de um determinado país estão passando por diferentes fases desse processo. Como consequência, entre as doenças não transmissíveis, a DCV aterosclerótica se tornou uma epidemia global, responsável por taxas de mortalidade alarmantemente elevadas. Os países que tiveram sucesso em seus esforços para prevenir, diagnosticar e tratar doenças cardiovasculares e cerebrovasculares tiveram de enfrentar os problemas colocados por uma sociedade envelhecida em seus sistemas de saúde¹⁷.

A epidemiologia da DAP tem sido estudada mais extensivamente nos países ocidentais desde a última década do século XX, resultando em descrições abrangentes da doença, sua etiologia, prevenção e modalidades terapêuticas. A crescente carga global de DCV e outras DNT nos países de baixa e média renda exigiu que os dados epidemiológicos fossem atualizados e fornecessem uma imagem mais clara da imensidão dos problemas que as sociedades e os sistemas de saúde precisam enfrentar. Apesar dos países de baixa e média renda terem sido principalmente afetados pela transição epidemiológica, os estudos epidemiológicos desses locais ainda são escassos^{1,2}.

O Global Peripheral Artery Disease Study¹⁸ foi que primeiro a estabelecer a prevalência global e regional de DAP na população em geral usando o índice tornozelo-braquial (ITB) – correspondente à relação entre a pressão arterial sistólica no tornozelo e a pressão arterial sistólica no braço – de 0,90 ou menos como ferramenta de diagnóstico e estimou a prevalência de DAP em cerca de 202 milhões em todo o mundo em 2010, com aproximadamente 70% da população afetada vivendo em países de baixa e média renda.

Uma revisão e análise sistemática atualizada estudou a prevalência da DAP na população geral global, regional e nacionalmente. O ITB $\leq 0,9$ foi usado como indicador de doença. A prevalência de DAP específica por idade e por sexo foi comparada em países de rendimento elevado e países de rendimento baixo e médio. Foram usados dados populacionais da Organização das Nações Unidas (ONU) para gerar o número de pessoas que sofrem de DAP em 2015¹⁹.

Os resultados indicaram uma prevalência ligeiramente mais elevada nos países de baixa e média renda do que nos países de alta renda – 4,32% vs. 3,54% aos 40-44 anos – entre os indivíduos mais jovens. Os países de alto renda, porém, registaram um aumento maior com a idade, resultando numa prevalência mais elevada nos países de alta renda do que nos países de baixa e média renda em idades mais avançadas – 21,24% vs. 12,04%, aos 80-84 anos¹⁹.

Em relação às diferenças entre os sexos, os países de baixa e média renda mostraram pouca diferença entre homens e mulheres – ou seja, 6,40% vs. 6,37% aos 55-59 anos. Foi relatada uma prevalência global de DAP na população com 25 anos ou mais estimada em 5,56%, com uma prevalência mais alta nos países de alta renda do que nos países de baixa e média renda (7,37% vs. 5,09%), o que significou um número total de 236,62 milhões de pessoas com 25 anos ou mais acometidas pela doença em todo o mundo, com 72,91% vivendo em países de baixa e média renda. As mulheres foram um pouco mais afetadas, representando 52,23% da população com DAP¹⁹.

Tabagismo, diabetes, hipertensão e hipercolesterolemia foram identificados como principais fatores de risco de DAP. Entre todas as regiões, a região do Pacífico Ocidental teve o maior número de casos de DAP (74,08 milhões), e a região do Mediterrâneo Oriental registrou o número mundial mais baixo de casos (14,67 milhões). A prevalência de DAP foi a mais elevada na Europa (7,99%), sendo o grupo etário dos 45-54 anos o principal responsável pelo número elevado de casos. A prevalência foi a mais baixa na região africana (4,06%). Quinze países tiveram números de casos responsáveis por mais de dois terços (68%) da prevalência global, com China, Índia e Estados Unidos entre os principais¹⁹.

Estudos dos Estados Unidos revelaram alta prevalência média anual de DAP (10,69%) e isquemia crítica de membro (1,33%) entre beneficiários do Medicare e Medicaid²⁰. Maior incidência e prevalência padronizadas por idade foram encontradas na população negra, especialmente entre as mulheres negras, em comparação com a população branca. Dados de uma revisão sistemática e meta-análise também destacaram a prevalência média de DAP quase duas vezes mais alta entre a população em geral para pessoas negras (6,7%) em comparação com as populações brancas e asiáticas (3,5% e 3,7% respectivamente), enfatizando as disparidades raciais existentes dentro a população americana e a necessidade de programas de prevenção mais abrangentes e extensos²¹. Em outra revisão sistemática foram encontradas taxas mais altas de DAP entre as mulheres em geral em comparação aos homens (3,8% vs. 3,2%), especialmente na população diabética nos Estados Unidos (13,7% vs. 10%)²².

Estudos realizados na Europa também revelaram um rápido aumento na prevalência da DAP na região europeia. A partir de estimativas anteriores de 5,3% da população que vivia com a doença em 2010, o que significava 40 milhões de indivíduos com DAP entre os 750 milhões de habitantes há uma década, um estudo posterior estimou que cerca de 50 milhões tinham DAP na região europeia em 2015, com cerca de 33 milhões vivendo em países de alta renda^{18,19}. O estudo PANDORA, incluindo 10.287 pacientes, destacou variações significativas na prevalência de DAP na Europa, com a Grécia registrando a prevalência mais alta (28,0%), seguida pela Itália (22,9%), França (12,2%), Suíça (12,2%), Países Baixos (8,1%) e Bélgica (7%)^{23,24}.

Os primeiros estudos do Norte da Europa estabeleceram a alta prevalência de DAP entre os idosos (19,1% na Holanda, 18% na Suécia) e

chamaram a atenção para o fato de que a grande maioria dos pacientes com DAP permanece assintomática^{3,25,26}. DAP e isquemia crítica de membro assintomáticas foram mais prevalentes entre as mulheres (12,6% vs. 9,4%; 1,5% vs. 0,8%, respectivamente)²⁶. Foi demonstrado que a incidência e a prevalência são fortemente afetadas pela idade e a prevalência de DAP foi maior entre as mulheres e que a DAP assintomática está associada à idade, tabagismo, hipertensão e diabetes. A isquemia crítica de membro foi encontrada em cerca de 1% das populações de estudo^{3,25,26}.

3. DIAGNÓSTICO E AVALIAÇÃO DA DOENÇA ARTERIAL PERIFÉRICA

Além do histórico médico padrão e da avaliação de pacientes cardíacos, o paciente deve ser questionado sobre sintomas neurológicos, dor no braço por esforço, tontura por esforço ou vertigem para rastrear DAP carotídea, vertebral e dos membros superiores. Dor abdominal, caso relacionada à alimentação, pode sugerir doença mesentérica. Os pacientes também devem ser examinados quanto a claudicação e feridas de difícil cicatrização nas extremidades. O reconhecimento precoce da úlcera isquêmica pode ajudar a prevenir a perda de tecido e a amputação. Todos os leitos vasculares devem ser palpados em busca de pulsos e auscultados em busca de sopros. A medição da pressão arterial de ambos os braços deve ser feita – uma diferença entre braços de 15 mm Hg deve levantar a questão da doença arterial subclávia²⁷⁻²⁹.

3.1 ÍNDICE TORNOZELO-BRAQUIAL

O índice tornozelo-braquial (ITB) é uma ferramenta simples à beira do leito para diagnosticar DAP nos membros inferiores. O ITB de cada perna é a pressão arterial sistólica (PAS) mais alta do tornozelo – obtida pelo manguito de pressão arterial acima do tornozelo e Doppler das artérias dorsal do pé e tibial posterior – dividida pela PAS mais alta do braço. Um ITB baixo (<0,9) é indicativo de doença obstrutiva, e um ITB muito elevado (>1,4) representa enrijecimento arterial por calcificação. Em pacientes com sintomas de claudicação, o ITB de exercício em esteira ou de flexão plantar do pedal – elevação dos dedos dos pés – aumenta a sensibilidade do teste³⁰.

Em pacientes idosos ou com diabetes ou doença renal crônica (DRC), o ITB costuma estar elevado devido à calcificação medial. Se houver suspeita de que o ITB esteja artificialmente elevado, o índice dedo-braquial deve ser medido, pois as artérias digitais raramente são incompressíveis. Um índice dedo-braquial <0,7 é geralmente considerado anormal. Devido à alta probabilidade de ITB falsamente elevado em pacientes com isquemia crônica com risco de membro, o ITB deve sempre ser obtido em pacientes com feridas nos membros inferiores. Outras medidas de perfusão, como a pressão transcutânea de oxigênio e a pressão de perfusão cutânea, podem ajudar a orientar a revascularização nesses pacientes³⁰.

3.2 IMAGEM

O duplex scan é a modalidade de escolha tanto para rastreamento quanto para diagnóstico de DAP. Fornece localização e extensão da doença, assim como informações hemodinâmicas. Para avaliação de doença carotídea ou doença de extremidades inferiores, o exame geralmente fornece dados suficientes. A avaliação de outros leitos vasculares arteriais depende muito da experiência do operador e do hábito corporal do paciente³¹.

A angiotomografia multidetectores (CTA), por sua vez, costuma ser a próxima etapa no algoritmo de diagnóstico. Ele fornece um roteiro tridimensional de alta resolução para confirmar o diagnóstico e pode ajudar a determinar a estratégia intervencionista ideal. A desvantagem em relação ao ultrassom é o custo, a falta de dados funcionais, a exposição à radiação e a necessidade de agentes de contraste iodados. A tomografia computadorizada é mais precisa do que a ultrassonografia para doença da artéria vertebral, doença da artéria subclávia, doença da artéria mesentérica, doença aorto-iliaca e doença da artéria renal⁴.

O papel da angiografia por ressonância magnética (ARM) é mais limitado na DAP. Comparado com a CTA, o artefato de movimento é mais frequente na ARM e, muitas vezes, pode comprometer a qualidade da imagem de vasos menores. A ARM também subestima a calcificação vascular e não consegue visualizar o lúmen da maioria dos stents endovasculares. É útil em pacientes com DRC moderada para evitar contraste iodado. Porém, em pacientes com DRC avançada e doença renal em estágio terminal, ainda há preocupações quanto à fibrose sistêmica nefrogênica⁴.

A angiografia invasiva com angiografia por subtração digital é o padrão-ouro diagnóstico e normalmente é reservada para pacientes que também necessitam de revascularização endovascular concomitante. O dióxido de carbono é um agente de contraste alternativo no laboratório de cateterismo que permite que procedimentos endovasculares sejam realizados com segurança em pacientes com doença renal avançada³².

4. MUDANÇAS NO ESTILO DE VIDA

O tratamento de pacientes com DAP usando terapias comprovadas pode reduzir a incidência de MACE e eventos adversos maiores nos membros (MALE), destacando a importância de terapias orientadas por diretrizes. Além disso, um componente importante da estratégia de tratamento inclui modificações no estilo de vida, como mudanças na dieta, exercícios e cessação do tabagismo. A American Heart Association criou *Life's Essential 8*, um recurso para pacientes e profissionais de saúde que descreve 8 opções de estilo de vida para melhorar a saúde cardiovascular³³.

4.1 MUDANÇAS DIETÉTICAS

A adesão a uma dieta saudável está associada a uma menor incidência de DAP clínica. Isso foi demonstrado no ensaio de PREvención

con Dieta MEDiterrânea (PREDIMED), em que uma dieta mediterrânica foi associada a um risco reduzido de DAP³⁴. Entre os pacientes com DAP, a má nutrição demonstrou estar associado a piores resultados em termos de isquemia crítica de membro, e há evidências que apoiam a inflamação crônica em pacientes com DAP³⁵. Dietas enriquecidas com alimentos com propriedades anti-inflamatórias e antioxidantes não foram comprovadamente benéficas em pacientes com DAP. Porém, mudanças dietéticas e acesso a uma nutrição saudável e de alta qualidade são importantes tanto para a prevenção quanto para melhores resultados em pacientes com DAP estabelecida³⁶.

4.2 CESSAÇÃO DO TABAGISMO

O tabagismo promove danos arteriais pelos efeitos adversos nas plaquetas, no tecido endotelial e nas vias de coagulação por meio do estresse oxidativo e da inibição do óxido nítrico^{37,38}. Também está associado à redução da patência em pacientes submetidos à cirurgia de revascularização do miocárdio³⁹. A fumaça do cigarro não contém apenas nicotina, que acelera a produção de placas, mas outros compostos orgânicos voláteis, como a acroleína, que causam danos endoteliais arteriais^{40,41}. Além do tabaco, tanto a maconha quanto o vaping provocam danos arteriais de maneira semelhante^{42,43}. Foi demonstrado que a cessação do tabagismo está associada à melhora da resposta isquêmica vasodilatadora arterial, sugerindo que alguns dos fatores causadores da DAP podem ser revertidos⁴⁴.

A cessação do tabagismo está relacionada a uma diminuição do risco de progressão da DAP para isquemia crítica de membro, amputação e mortalidade por todas as causas⁴⁵. Pacientes que param de fumar melhoram a capacidade de locomoção e reduzem os sintomas de claudicação⁴⁶. Assim como o aconselhamento, as abordagens farmacológicas aumentam as taxas de cessação do tabagismo. Em estudo sobre a segurança e eficácia da vareniclina e bupropiona na cessação do tabagismo em indivíduos com e sem histórico de transtornos psiquiátricos, o efeito da vareniclina ou da bupropiona versus o da terapia de reposição única de nicotina foi avaliando indicando que a vareniclina era superior à reposição de nicotina e bupropiona, tornando, com isso, a vareniclina a terapia de primeira linha⁴⁷.

4.3 TERAPIA HIPOLIPEMIANTE

Foi demonstrado que as terapias hipolipemiantes retardam a história natural da progressão da aterosclerose em pacientes com DAP⁴⁸. Associações entre níveis mais elevados de colesterol de lipoproteína de baixa densidade (LDL-C) e riscos aumentados de MACE e MALE foram demonstrados^{49,50}. O Heart Protection Study (HPS)⁵¹ verificou que as estatinas reduzem MACE em comparação ao placebo, com benefícios em um subgrupo de 6.748 pacientes com DAP, em que a sinvastatina reduziu MACE em 22%, assim como o risco do primeiro evento vascular periférico agudo – caracterizado por revascularização não coronariana, amputação importante,

reparo de aneurisma ou morte devido a DAP em 16%. Os achados confirmatórios dos benefícios das estatinas para os membros foram em grande parte derivados de dados observacionais⁵²⁻⁵⁴.

No estudo Reduction of Atherothrombosis for Continued Health (REACH)⁵⁴, o uso de estatinas foi associado a taxas mais baixas de eventos adversos em membros, caracterizados por piora de claudicação ou nova isquemia crítica de membro, revascularização de membro ou amputação. Uma análise subsequente Thrombin Receptor Antagonist in Secondary Prevention of Atherothrombotic Ischemic Events – Thrombolysis em Myocardial Infarction 50 (TRA 2P-TIMI 50)⁵⁵ constatou que a terapia com estatinas estava associada a um risco 23% menor de MACE e 27% menor risco de um evento isquêmico nos membros, com maior benefício de acordo com a intensidade da estatina utilizada.

A ezetimiba reduz o nível de LDL ao inibir a absorção gastrointestinal do colesterol. No estudo Ezetimibe Added to Statin Therapy After Acute Coronary Syndromes (IMPROVE-IT)⁵⁶, o efeito da ezetimiba mais estatina versus o da estatina isoladamente foi estudado em pacientes com síndrome coronariana aguda (SCA) prévia. A ezetimiba foi associada a uma redução de 8% no risco relativo de morte cardiovascular, eventos coronarianos maiores e AVC. O benefício foi consistente entre pacientes com doença polivascular, incluindo pacientes com DAP e doença cerebrovascular.

Os inibidores da pró-proteína convertase subtilisina/Kexin tipo 9 (PCSK9) são terapias eficazes para reduzir os níveis de LDL-C, inibindo a protease hepática que internaliza os receptores de LDL nos lisossomos para destruição, evitando assim a destruição dos receptores de LDL. O efeito do evolocumabe foi estudado em pacientes com doença cardiovascular aterosclerótica estável no estudo Further Cardiovascular Outcomes Research with PCSK9 Inhibition in Subjects with Elevated Risk (FOURIER)⁵⁷. Entre 3.642 pacientes com DAP, o evolocumabe reduziu o desfecho primário composto de morte cardiovascular, IM, AVC e hospitalização por angina instável ou revascularização coronariana em 15%, assim como risco de MALE em 37%. Foi observada uma relação linear entre a redução do risco e a redução do LDL-C até um nível de LDL-C <10 mg/dL.

No ensaio ODYSSEY Outcomes: Evaluation of Cardiovascular Outcomes After an Acute Coronary Syndrome⁵⁸, o efeito do alirocumab foi avaliado em pacientes com SCA recente e mostrou uma redução de 15% no risco de morte relacionada com DAC, IM não fatal, AVC isquêmico ou hospitalização por angina instável, ao mesmo tempo que diminuiu o risco de eventos de DAP (isquemia crítica de membro, revascularização de membro e amputação por isquemia) em 31%. O benefício do alirocumab relacionado ao membro parece estar relacionado a reduções nos níveis de ambos lipoproteína(a) e LDL-C, apoiando um papel importante da lipoproteína(a). Embora tenha sido demonstrado que o inclisiran reduz o nível de LDL-C em quase 50%, além da terapia com estatinas em pacientes com doença

cardiovascular aterosclerótica (DCVA) ou fatores de risco cardiovascular, os dados sobre seus resultados ainda não estão disponíveis⁵⁹.

O icosapent ethyl é um éster etílico do ácido eicosapentaenoico que reduz os níveis de triglicérides. No estudo Cardiovascular Risk Reduction with Icosapent Ethyl for Hypertriglyceridemia (REDUCE-IT)⁶⁰, o efeito do vascepa (icosapent ethyl) foi estudado em pacientes com doença cardiovascular estabelecida ou diabetes e outros fatores de risco, assim como aqueles com níveis elevados de triglicérides em jejum durante a terapia com estatinas. Foi verificada uma redução significativa no risco de eventos cardiovasculares (25%), sem nenhum benefício descrito para os resultados dos membros. A eficácia foi consistente em um subgrupo de 688 pacientes com DAP⁶¹. Questões sobre o mecanismo e a magnitude do benefício do vascepa foram levantadas em uma análise post hoc que demonstrou diferenças mínimas nos biomarcadores lipídicos e inflamatórios entre os grupos de tratamento⁶².

Classes adicionais de terapias hipolipemiantes não demonstraram ser benéficas ou ainda não foram estudadas em pacientes com DAP. No estudo Atherothrombosis Intervention in Metabolic Syndrome with Low HDL/High Triglyceride: Impact on Global Health Outcomes (AIM-HIGH)⁶³, o efeito da niacina foi avaliado em pacientes tratados com estatinas com doença polivascular, incluindo DAP. Embora o tratamento com niacina tenha aumentado o nível de lipoproteína de alta densidade e diminuído os níveis de LDL ou triglicérides, não reduziu MACE, e MALE não foi relatado. Uma combinação de niacina e lovastatina versus uma intervenção dietética também não mostrou nenhum efeito na função de caminhada ou no tempo de início da claudicação em pacientes com DAP⁶⁴.

Os efeitos dos fibratos – que reduzem os níveis de LDL-C e triglicérides e aumentam os de lipoproteína de alta densidade-colesterol por meio da ativação da lipoproteína lipase – em eventos cardiovasculares e nos membros em pacientes com DAP, por sua vez, não foram bem estudados. Porém, foi observada uma redução de 36% no risco da primeira amputação com fenofibrato versus placebo em pacientes com diabetes no estudo Effect of Fenofibrate on Amputation Events in People With Type 2 Diabetes Mellitus (FIELD)⁶⁵.

4.4 TERAPIA PARA REDUÇÃO DA GLICOSE

O diabetes mellitus (DM) promove aterosclerose e disfunção endotelial, sendo um importante fator de risco para o desenvolvimento de DAP. Pacientes com diabetes têm um risco aumentado de MACE e, em relação à DAP isoladamente, a adição de diabetes à DAP está associada a um alto risco de amputação⁶⁶. A doença microvascular relacionada ao DM envolve comprometimento do tônus vascular e autorregulação do fluxo sanguíneo. A doença microvascular e seu papel nas complicações dos membros são frequentemente discutidos no contexto da cicatrização prejudicada de feridas e da neuropatia em pacientes com diabetes. No

entanto, uma análise demonstrou que a doença microvascular não só é um fator de risco independente para amputação, mas também potencializa o risco de amputação em pacientes com DAP⁶⁷.

No United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS)⁶⁸, a redução da glicose com terapia médica versus restrições dietéticas mostrou benefícios para o tratamento da doença microvascular e benefícios a longo prazo para a redução da incidência de infarto do miocárdio em 10 anos. Outros estudos de redução intensiva da glicose não demonstraram benefício na redução de MACE em até 5 anos^{69,70}, enquanto um estudo relatou taxas de amputação mais baixas, mas mortalidade excessiva com controle intensivo da glicose⁶⁹.

4.4.1 Agonistas do receptor do peptídeo 1 semelhante ao glucagon

Os agonistas do receptor do peptídeo 1 semelhante ao glucagon (GLP1-RAs) exercem efeitos farmacológicos aumentando a secreção de insulina dependente de glicose das células beta pancreáticas, diminuindo a secreção de glucagon e retardando o esvaziamento gástrico. Os efeitos cardiovasculares benéficos desses medicamentos são estimulados pela perda de peso, melhora da pressão arterial, diminuição dos níveis de hemoglobina glicosilada e efeitos anti-inflamatórios, além da inibição da agregação plaquetária e da sinalização endotelial⁷¹.

Uma análise de subgrupo do exenatida controlado por placebo, o Study of Cardiovascular Event Lowering (EXSCEL)⁷² não demonstrou nenhum benefício na redução de MACE ou amputações em pacientes com DAP e diabetes tratados com exenatida. Porém, no estudo Semaglutide and Cardiovascular Outcomes in Patient With Type 2 Diabetes (SUSTAIN-6)⁷³, foi identificado que pacientes com diabetes e DAP tratados com semaglutida versus aqueles tratados com placebo tiveram uma redução de 39% no risco de MACE. Além dos benefícios cardiovasculares, uma análise post hoc do efeito e ação da liraglutida no diabetes demonstrou uma redução significativa de 35% no risco de amputação em pacientes com diabetes tratados com liraglutida versus pacientes tratados com placebo. Dados observacionais relataram riscos diminuídos de MACE e MALE associados a GLP1-RAs quando comparados ao inibidor da dipeptidil peptidase-4 (DPP-4)⁷⁴.

4.4.2 Inibidores do cotransportador de sódio-glicose 2

Os inibidores do cotransportador de sódio-glicose 2 (SGLT2) comprometem a reabsorção tubular renal de glicose, levando à redução na concentração de glicose no sangue. O tratamento com inibidores do SGLT2 reduz MACE, hospitalizações por insuficiência cardíaca (IC) e progressão da doença renal⁷⁵. No entanto, foi observado um sinal para um risco aumentado de amputação com canagliflozina em pacientes com DM com alto risco cardiovascular⁷⁶. Esse achado não foi confirmado no estudo subsequente Evaluation of the Effects of Canagliflozin and Renal Outcomes in Type 2 Diabetes and Nephropathy (CREDENCE)⁷⁷, que examinou o efeito da

canagliflozina versus aquele de um placebo em pacientes com DM e doença renal crônica.

O ensaio Dapagliflozina Effect on Cardiovascular Events–Thrombolysis in Myocardial Infarction 58 (DECLARE-TIMI 58)⁷⁸ demonstrou um amplo benefício da dapagliflozina em pacientes com DM com ou em risco de DCVA por redução de hospitalizações por IC e também de complicações renais. Um benefício na redução de MACE foi observado em pacientes com doença vascular estabelecida. Pacientes com DAP versus aqueles sem DAP inscritos no DECLARE-TIMI 58 tiveram um risco aumentado de eventos nos membros. O benefício da dapagliflozina na redução de mortes cardiovasculares ou hospitalizações por IC foi consistente entre os pacientes com DAP, embora os benefícios absolutos da dapagliflozina tenham sido maiores, dado o risco isquêmico aumentado no início do estudo na população com DAP. Não foi observado risco aumentado de amputação com dapagliflozina⁷⁹.

Outros dados de apoio sobre SGLT2i em pacientes com DAP foram obtidos do estudo Cardiovascular Outcome Event Trial in Type 2 Diabetes Mellitus Patient (EMPA-REG OUTCOME)⁸⁰, que avaliou o efeito da empagliflozina versus o de um placebo em pacientes com diabetes e fatores de risco cardiovascular. Em pacientes com DAP, em comparação com o placebo, a empagliflozina reduziu as mortes cardiovasculares, as hospitalizações por IC e o agravamento da doença renal. A empagliflozina também foi associada a uma redução de 16% no risco de amputações de membros em pacientes com DAP. Resultados semelhantes foram observados no estudo Cardiovascular Outcomes Following Ertugliflozin Treatment in Type 2 Diabetes Mellitus Participants with Vascular Disease (VERTIS-CV)⁸¹, que avaliou o efeito de ertugliflozina versus placebo em pacientes com DM e DCVA. A ertugliflozina não foi inferior ao placebo na redução de MACE, com uma redução consistente nas hospitalizações por IC, sem qualquer aumento na taxa de amputação.

Uma meta-análise de 15 estudos randomizados com inibidores de SGLT2 e mais de 63 mil pacientes não confirmou nenhuma diferença significativa nos eventos de amputação⁸². Recentemente foi identificado que DM, doença polivascular e doença renal crônica são preditores independentes de hospitalização por IC em uma população com doença aterosclerótica estável⁸³.

5. TERAPIA ANTITROMBÓTICA

Em pacientes com DAP, a disfunção e a ruptura das plaquetas nas vias de coagulação contribuem para o risco cardiovascular e o MACE é impulsionado pela formação de trombos, mesmo na ausência de uma grande carga aterosclerótica. Poucos estudos estudaram o efeito da terapia antitrombótica em pacientes com DAP e uma população primária com DAP, sendo a maioria dos dados iniciais sobre a terapia antitrombótica derivados de uma análise de subgrupo de ensaios maiores de pacientes com DCVA,

incluindo DAP, nos quais foram estudadas terapias que visam a redução de MACE. O MALE é um desfecho mais comum em ensaios antitrombóticos contemporâneos, permitindo uma melhor compreensão dos benefícios terapêuticos na população com DAP^{84,85}.

5.1 ASPIRINA

O uso de aspirina no tratamento da DAP é baseado na meta-análise AntiThrombotic Trialists⁸⁶, que envolveu 22 estudos. A terapia antiplaquetária foi associada a uma redução de 22% em MACE, mas a um excesso relativo de 60% em sangramento extracraniano maior. Embora geralmente considerado como evidência do benefício da aspirina em baixas doses, o estudo incluiu múltiplas doses de aspirina, assim como agentes antiplaquetários não-aspirínicos, como a picotamida.

Dois estudos avaliaram o efeito da aspirina em pacientes com ITB anormal. No estudo Prevention of Progression of Arterial Disease and Diabetes (POPADAD)⁶⁷, a aspirina não teve efeito em comparação com um placebo em termos de MACE ou amputação maior em pacientes diabéticos com um ITB <0,99, enquanto no estudo Aspirin for the Prevention of Cardiovascular Events in a General Population Screened for a Low Ankle Brachial Index (AAA)⁸⁸, os resultados cardiovasculares com aspirina foram examinados em pacientes com ITB anormal, mas sem evidência ou sintomas de aterosclerose. Não houve benefício relacionados a eventos coronarianos fatais, AVC ou revascularização e o sangramento maior aumentou com aspirina.

5.2 INIBIÇÃO DO RECEPTOR P2Y12

Dados do The Swedish Ticlopidine Multicenter Study (STIMS)⁸⁹, de 1990, já demonstrava uma mortalidade 29,1% menor, impulsionada principalmente pela redução da mortalidade por doença cardíaca isquêmica, com o uso da tienopiridina de primeira geração (ticlopidina) como monoterapia versus placebo (sem terapia antiplaquetária) em 687 pacientes com claudicação intermitente levando a um aumento de 2,5% no sangramento. No ensaio Clopidogrel Versus Aspirin in Patients at Risk of Ischemic Events (CAPRIE)⁹⁰, o efeito do tienopiridina de segunda geração (clopidogrel) versus aspirina em MACE foi avaliado em uma população de 19.185 pacientes com aterosclerose, incluindo 6.452 pacientes com DAP sintomática. No geral, os resultados mostraram que o clopidogrel foi superior à aspirina em monoterapia, embora a magnitude do benefício tenha sido considerada modesta e não tenha havido benefício em termos de amputação.

Em uma análise de subgrupo, foi sugerida uma alteração do efeito, com maior benefício naqueles com DAP versus outros. Porém, isso foi motivado por resultados aparentemente piores com o clopidogrel versus aqueles com aspirina em pacientes com infarto do miocárdio⁹⁰. Em estudos subsequentes que apresentaram resultados favoráveis na doença coronária

com monoterapia com P2Y12, a robustez da interação foi considerada incerta⁹¹.

O uso de ticagrelor, um inibidor do receptor P2Y12 de terceira geração, em pacientes com DAP foi examinado no EUCLID⁹², o primeiro grande ensaio de terapia antitrombótica com resultados cardiovasculares realizado em uma população primária com DAP. Nesse estudo, a monoterapia com ticagrelor não foi superior ao clopidogrel na redução de MACE, mas não houve aumento do sangramento. Resultados semelhantes foram observados em pacientes com revascularização prévia de membros inferiores. No entanto, uma interação favorecendo o ticagrelor para o desfecho primário de eficácia foi observada em um subgrupo de pacientes com revascularização coronária ou carótida prévia ou implante de stent coronário prévio⁹³.

5.3 TERAPIA ANTIPLAQUETÁRIA DUPLA

O uso de terapia antiplaquetária dupla com aspirina e clopidogrel em pacientes com aterosclerose estável foi avaliado no estudo Clopidogrel for High Atherothrombotic Risk and Ischemic Stabilization, Management, and Avoidance (CHARISMA)⁹⁴, que não encontrou nenhum benefício da terapia antiplaquetária dupla em comparação à aspirina para redução de MACE. Análises de subgrupos, no entanto, levantaram a hipótese de que pode haver um benefício da terapia antiplaquetária dupla em pacientes de alto risco com IM prévio, AVC isquêmico prévio e histórico de DAP⁹⁵.

O efeito da terapia antiplaquetária dupla mais intensiva usando aspirina e ticagrelor em pacientes com DAP foi avaliado no Prevention of Cardiovascular Events in Patients With Prior Heart Attack Using Ticagrelor Compared to Placebo on a Background of Aspirin – Thrombolysis in Myocardial Infarction (PEGASUS--TIMI 54)⁹⁶, a eficácia de diferentes doses de ticagrelor ou um placebo mais aspirina foi avaliada para prevenção secundária após IM. Em pacientes com DAC e DAP concomitantes, o ticagrelor reduziu a mortalidade CV em 53% e no sexo masculino, caracterizado por isquemia crítica de membro ou revascularização periférica por isquemia de membro, em quase 40%. Porém, a dose combinada de ticagrelor aumentou o sangramento grave por trombólise no infarto do miocárdio (TIMI)⁹⁷.

O efeito da aspirina mais ticagrelor versus o da aspirina isoladamente em pacientes com diabetes e doença coronariana estável foi estudado no The Effect of Ticagrelor on Health Outcomes in Diabetes Mellitus Patient Intervention Study (THEMIS)⁹⁸, que encontrou menor risco de MACE, além de uma redução de 55% em MALE, com terapia antiplaquetária dupla, embora tenha havido aumento de trombólise no infarto do miocárdio, especialmente em hemorragia intracraniana. No estudo TRA 2P-TIMI 50⁹⁹, o efeito da aspirina e/ou clopidogrel mais vorapaxar, um antagonista competitivo e seletivo do receptor 1 ativado por protease do receptor de trombina (PAR-1), foi examinado em pacientes com histórico de IM, AVC ou

DAP. De forma geral, a coorte de vorapaxar teve uma redução de 12% na morte cardiovascular, IM, AVC ou isquemia recorrente levando à revascularização, mas uma taxa mais alta de uso global de estratégias para abrir artérias ocluídas moderada a grave em pacientes com AVC anterior.

Uma investigação subsequente de um subgrupo com DAP revelou uma redução de 42% nas hospitalizações por isquemia crítica de membro em indivíduos no braço do vorapaxar, sem evidência de aumento de sangramento moderado a grave de uso global de estratégias para abrir artérias ocluídas ou hemorragia intracraniana em pacientes com DAC ou DAP¹⁰⁰. Análises adicionais demonstraram maior redução absoluta do risco de MACE naqueles com DAP e DAC concomitantes em comparação com pacientes com DAP isoladamente e o benefício para a redução do sexo masculino foi mais favorável naqueles com revascularização de membros inferiores anterior¹⁰¹.

5.4 INIBIÇÃO POR VIA DUPLA

A inibição por via dupla é caracterizada pelo uso concomitante de terapia antiplaquetária mais um anticoagulante. No estudo Warfarin Antiplatelet Vascular Evaluation (WAVE)¹⁰², o efeito da combinação de varfarina terapêutica mais aspirina versus aspirina isoladamente foi avaliado em uma população com DAP. Não houve diferenças no MACE, e houve um aumento significativo na vida. A inibição da via dupla com o inibidor do fator Xa rivaroxabana mais aspirina foi estudada em pacientes com aterosclerose estável, incluindo DAP, no estudo Cardiovascular Outcomes for People Using Anticoagulation Strategies (COMPASS)¹⁰³. Em relação à aspirina isolada, 2,5 mg de rivaroxabana mais aspirina diminuíram MACE com maior risco de sangramento grave no braço da rivaroxabana, mas sem diferença significativa no sangramento intracraniano ou fatal entre os grupos. Esse benefício foi consistente no subgrupo com DAP¹⁰⁴.

Em pacientes com DAP, 2,5 mg de rivaroxabana duas vezes ao dia mais aspirina versus aspirina também reduziu o sexo masculino em 43%. Embora tenha havido uma redução significativa nas amputações maiores com doses baixas de rivaroxabana mais aspirina no COMPASS, as taxas de eventos foram baixas, com 13 eventos de amputação maiores no braço de tratamento combinado e 15 no braço de placebo¹⁰⁵.

5.5 TERAPIA ANTITROMBÓTICA APÓS REVASCULARIZAÇÃO DE MEMBROS INFERIORES

Os pacientes com DAP submetidos a revascularização de membros inferiores apresentam um risco aumentado de MALE, particularmente isquemia crítica de membro¹⁰⁶. Até pouco tempo, as terapias antitrombóticas não tinham demonstrado benefícios nesse cenário agudo. No estudo Dutch Bypass Oral Anticoagulants or Aspirin (Dutch BOA)¹⁰⁷, a varfarina versus aspirina em pacientes submetidos a enxerto infrainguinal não reduziu o resultado composto de mortalidade vascular, IM, AVC ou amputação, mas

aumentou o sangramento grave. Da mesma forma, aspirina e clopidogrel versus aspirina isoladamente em pacientes submetidos a bypass de membros inferiores não reduziram MACE ou MALE, mas aumentaram o sangramento no estudo Clopidogrel and Acetylsalicylic Acid in Bypass Surgery for Peripheral Arterial Disease (CASPAR)¹⁰⁸.

A terapia antitrombótica com aspirina mais clopidogrel versus aspirina após revascularização de membros inferiores endovascular foi avaliada no Management of Peripheral Arterial Interventions with Mono or Dual Antiplatelet Therapy (MIRROR)¹⁰⁹, com os desfechos primários como marcadores de ativação plaquetária e resistência ao clopidogrel. A revascularização da lesão-alvo, um desfecho secundário, foi reduzida com TAPD aos 6 meses, mas esse efeito não persistiu por 1 ano. No ensaio Oral anticoagulation with Edoxaban Plus Aspirin vs Dual Antiplatelet Therapy in Endovascular Treatment of Patient With Peripheral Artery Disease (ePAD)¹¹⁰, o efeito da edoxabana mais aspirina versus o da terapia antiplaquetária dupla com aspirina e clopidogrel após revascularização endovascular foi avaliado. Não houve diferenças na reestenose ou reoclusão de lesões-alvo femoropoplíteas ou sangramento grave foram observadas entre os grupos. No entanto, este estudo foi focado na segurança e não na eficácia.

No estudo Vascular Outcomes Study of Aspirin Along with Rivaroxaban in Endovascular or Surgical Limb Revascularizations for Peripheral Artery Disease (VOYAGER PAD)¹¹¹, os participantes submetidos à revascularização cirúrgica ou endovascular para DAP sintomática foram randomizados para receber 2,5 mg de rivaroxabana, 2 vezes ao dia, ou um placebo em um histórico de aspirina em baixas doses. Rivaroxabana mais aspirina reduziu o risco do desfecho primário composto de isquemia crítica de membro, amputação maior por etiologia vascular, IM, AVC isquêmico e morte cardiovascular em 15%. Houve mais sangramento grave com rivaroxabana, embora isso não tenha sido estatisticamente significativo. A relação benefício-risco global foi de 6:1 a favor do uso de rivaroxabana mais aspirina após revascularização de membros inferiores para diminuir eventos cardiovasculares graves e nos membros.

No VOYAGER PAD¹⁰², a rivaroxabana também reduziu o total de eventos de desfecho primário e os eventos vasculares totais. Análises secundárias do VOYAGER PAD confirmaram o benefício consistente e a segurança da rivaroxabana mais aspirina após revascularização de membros inferiores. O benefício da rivaroxabana foi particularmente robusto na prevenção de isquemia crítica de membro, independentemente da abordagem cirúrgica ou endovascular e do uso de clopidogrel. A eficácia e segurança consistentes da rivaroxabana também foram demonstradas em pacientes idosos com mais de 75 anos de idade¹⁰³. Entre os pacientes submetidos a revascularização de membros inferiores cirúrgica, a rivaroxabana diminuiu o risco do desfecho composto primário em 19%, sem aumentar significativamente os eventos hemorrágicos maiores¹⁰⁴.

Embora a terapia antiplaquetária dupla com clopidogrel e aspirina seja frequentemente usada após revascularização periférica, faltam dados randomizados robustos relacionados à DAP para apoiar essa prática¹⁰⁵. No VOYAGER PAD¹⁰², o benefício da rivaroxabana foi consistente, independentemente do uso concomitante de clopidogrel, e o aumento no sangramento observado com rivaroxabana em relação à aspirina foi semelhante independentemente do uso de clopidogrel. No entanto, a rivaroxabana foi associada a mais sangramentos graves da International Society on Thrombosis and Haemostasis (ISTH) em pacientes tratados com clopidogrel por mais de 30 dias do que naqueles tratados por períodos mais curtos¹⁰⁶.

5.6 TERAPIAS PARA MELHORAR A FUNÇÃO

Pacientes com DAP geralmente apresentam comprometimentos funcionais, incluindo diminuição da distância percorrida, velocidade e equilíbrio. Foi demonstrado que o cilostazol aumenta as distâncias de caminhada máxima e sem dor em aproximadamente 40 e 30 m, respectivamente. No entanto, o medicamento é contraindicado em pacientes com IC, devido à sua semelhança com outros inibidores da fosfodiesterase 3 que demonstraram aumentar a mortalidade nessa população de pacientes. A pentoxifilina, um derivado da teofilina, também foi aprovada para uso em pacientes com DAP e claudicação. Porém, pequenos estudos demonstraram que o benefício da pentoxifilina nessa população é pequeno ou inexistente^{107,108}.

5.7 TERAPIA POR EXERCÍCIO

A terapia por exercício supervisionado é uma estratégia eficaz para reduzir os sintomas de claudicação e melhorar os resultados funcionais, sendo recomendada para o tratamento de pacientes com DAP sintomática¹⁰⁹. Os potenciais mecanismos de benefício incluem vasodilatação e maior fluxo microvascular, melhora do metabolismo do músculo esquelético e capacidade oxidativa e redução da inflamação. A terapia por exercício supervisionado usando um regime estruturado é recomendado e foi comprovado que melhora o desempenho da caminhada¹¹⁰.

Por outro lado, os dados para o treinamento em casa são variados. Uma meta-análise não encontrou aumento na distância a pé entre exercícios estruturados em casa e conselhos sobre caminhada¹¹¹. Mas, o estudo Low-Intensity Exercise Intervention in PAD (LITE)¹¹² relatou um benefício da terapia de exercícios domiciliares de alta intensidade versus baixa intensidade para aumentar a distância percorrida. Comparações mais recentes incluíram terapia por exercício supervisionado combinado com revascularização de membros inferiores e observaram que a combinação é superior a qualquer um dos tratamentos isoladamente¹¹³.

O estudo Claudication: Exercise Versus Endoluminal Revascularization (CLEVER)¹¹⁴ verificou que a terapia por exercício

supervisionado e a revascularização de membros inferiores melhoraram o tempo máximo de caminhada (4,7 e 3,0 minutos, respectivamente) em comparação com a terapia médica ideal isoladamente. Dados do estudo Endovascular Revascularization and Supervised Exercise for Peripheral Artery Disease and Intermittent Claudication (ERASE)¹¹⁵, por sua vez, indicaram aumento da distância máxima de caminhada, distância de caminhada sem dor e melhor qualidade de vida com terapia por exercício supervisionado mais revascularização em pacientes com DAP aortoilíaca ou femoropoplíteia em comparação com aqueles com SET isoladamente, reforçando a importância da terapia por exercício supervisionado em pacientes com DAP mesmo após revascularização.

REFERÊNCIAS

1. Sampson UK, Fowkes FGR, McDermott MM, Criqui MH, Aboyans V, Norman PE, Forouzanfar MH, Naghavi M, Song Y, Harrell FE Jr, et al. Global and regional burden of death and disability from peripheral artery disease: 21 World Regions, 1990 to 2010. *Glob Heart*. 2014;9:145–158.
2. Vos T, Abajobir AA, Abate KH, Abbafati C, Abbas KM, Abd-Allah F, Abdulkader RS, Abdulle AM, Abebo TA, Abera SF, et al. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 328 diseases and injuries for 195 countries, 1990-2016: A systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet*. 2017;390:1211–1259.
3. Meijer WT, Hoes AW, Rutgers D, Bots ML, Hofman A, Grobbee DE. Peripheral arterial disease in the elderly: The Rotterdam Study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 1998;18:185–192.
4. Aboyans V, Ricco J-B, Bartelink M-LEL, Björck M, Brodmann M, Cohnert T, Collet J-P, Czerny M, De Carlo M, Debus S, et al. 2017 ESC Guidelines on the Diagnosis and Treatment of Peripheral Arterial Diseases, in collaboration with the European Society for Vascular Surgery (ESVS). *Eur Heart J*. 2017;39:763–816.
5. Sartipy F, Pereira Filho AJG, Lundin F, Wahlberg E, Sigvant B. Presence of asymptomatic Peripheral Arterial Disease in combination with risk factors elevates the cardiovascular risk substantially. *Int J Cardiol Cardiovasc Risk Prev*. 2022;23:200130.
6. Kolls BJ, Sapp S, Rockhold FW, Jordan D, Dombrowski KE, Fowkes FGR, Mahaffey KW, Berger J, Katona BG, Blomster JI, et al. Stroke in patients with peripheral artery disease. *Stroke*. 2019;50:1356–1363.
7. Hong Y, Sebastianski M, Makowsky M, Tsuyuki R, McMurtry MS. Administrative data are not sensitive enough for the detection of peripheral artery disease in the community. *Vasc Med*. 2016;21:331–336.

8. Song P, Rudan D, Zhu Y, Fowkes FJI, Rahimi K, Fowkes FGR, Rudan I. Global, regional, and national prevalence and risk factors for peripheral artery disease in 2015: An updated systematic review and analysis. *Lancet Glob Health*. 2019;7:e1020–e1030.
9. Anand SS, Caron F, Eikelboom JW, Bosch J, Dyal L, Aboyans V, Abola MT, Branch KR, Keltai K, Bhatt DL, et al. Major adverse limb events and mortality in patients with peripheral artery disease. The COMPASS Trial. *J Am Coll Cardiol*. 2018;71:2306–2315.
10. Abaraogu UO, Ezenwankwo EF, Dall P, Seenan CA. Living a burdensome and demanding life: A qualitative systematic review of the patients experiences of peripheral arterial disease. *PLoS ONE*. 2018;13:e0207456.
11. Hirsch AT, Allison MA, Gomes AS, Corriere MA, Duval S, Ershow AG, Hiatt WR, Karas RH, Lovell MB, McDermott MM, et al. A call to action: women and peripheral artery disease, a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2012;125:1449–1472.
12. Hirsch AT, Murphy TP, Lovell MB, Twillman G, Treat-Jacobson D, Harwood EM, Mohler ER, Creager MA, Hobson RW, Robertson RM, et al. Gaps in public knowledge of peripheral arterial disease. the first national pad public awareness survey. *Circulation*. 2007;116:2086–2094.
13. Tóth-Vajna G, Tóth-Vajna Z, Balog P, Thege BK. Depressive symptomatology and personality traits in patients with symptomatic and asymptomatic peripheral arterial disease. *BMC Cardiovasc Disord*. 2020;20:304.
14. Gerhard-Herman MD, Gornik HL, Barrett C, Barshes NR, Corriere MA, Drachman DE, Fleisher LA, Fowkes FGR, Hamburg N, Kinlay S, et al. 2016 AHA/ACC guideline on the management of patients with lower extremity peripheral artery disease: executive summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Circulation*. 2017;135:e686–e725.
15. Treat-Jacobson D, McDermott MM, Beckman JA, Burt MA, Creager MA, Ehrman JK, Gardner AW, Mays RJ, Regensteiner JG, Salisbury DL, et al. Implementation of supervised exercise therapy for patients with symptomatic peripheral artery disease: a science advisory from the American Heart Association. *Circulation*. 2019;140:e700–e710.
16. Vrsalovic M, Aboyans V. Antithrombotic therapy in lower extremity artery disease. *Curr Vasc Pharmacol*. 2020;18:215–222.
17. Yusuf S, Reddy S, Ôunpuu S, Anand S. Global Burden of Cardiovascular Diseases: Part I: General considerations, the epidemiologic transition, risk factors, and impact of urbanization. *Circulation*. 2001;104:2746–2753.
18. Fowkes FGR, Rudan D, Rudan I, Aboyans V, Denenberg JO, McDermott MM, 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.

19. Song P, Rudan D, Zhu Y, Fowkes FJL, Rahimi K, Fowkes FGR, et al. Global, regional, and national prevalence and risk factors for peripheral artery disease in 2015: An updated systematic review and analysis. *Lancet Glob Health*. 2019;7:e1020–e1030.

20. Nehler MR, Duval S, Diao L, Annex BH, Hiatt WR, Rogers K, et al. Epidemiology of peripheral arterial disease and critical limb ischaemia in an insured national population. *J Vasc Surg*. 2014;60:686–695.

21. Kalbaugh CA, Kucharska-Newton A, Wruck L, Lund JL, Selvin E, Matsushita K, et al. Peripheral artery disease prevalence and incidence estimated from both outpatient and inpatient settings among medicare fee-for-service beneficiaries in the Atherosclerosis Risk in Communities (AIRC) Study. *J Am Heart Assoc*. 2017;6:e003796.

22. Vitalis A, Lip GYH, Kay M, Vohra RK, Shantsila A. Ethnic differences in the prevalence of peripheral arterial disease: A systematic review and meta-analysis. *Expert Rev Cardiovasc Ther*. 2017;4:327–338.

23. Olinic DM, Spinu M, Olinic M, Homorodean C, Tataru DA, Liew A, et al. Epidemiology of peripheral artery disease in Europe: VAS Educational Paper. *Int Angiol*. 2018;37:327–334.

24. Cimminiello C, Kownator S, Wautrecht JC, Carvounis CP, Kranendonk SE, Kindler B, et al. The PANDORA study: Peripheral arterial disease in patients with non-high cardiovascular risk. *Intern Emerg Med*. 2011;6:509–519.

25. Alagha M, Aherne TM, Hassanin A, Zafar AS, Joyce DP, Mahmood W, et al. Diagnostic performance of ankle-brachial pressure index in lower extremity arterial disease. *Surg J*. 2021;7:e132–e137.

26. Sigvant B, Wiberg-Hedman K, Bergqvist D, Rolandsson O, Andersson B, Persson E, et al. A population-based study of peripheral arterial disease prevalence with special focus on critical limb ischemia and sex differences. *J Vasc Surg*. 2007;45:1185–1191.

27. Clair DG, Beach JM. Mesenteric ischemia. *N Engl J Med* 2016;374:959–68.

28. Cudnik MT, Darbha S, Jones J, et al. The diagnosis of acute mesenteric ischemia: a systematic review and meta-analysis. *Acad Emerg Med* 2013;20:1087–100.

29. Prince M, Tafur JD, White CJ. When and how should we revascularize patients with atherosclerotic renal artery stenosis? *JACC Cardiovasc Interv* 2019;12:505–17.

30. Kithcart AP, Beckman JA. ACC/AHA Versus ESC Guidelines for Diagnosis and Management of Peripheral Artery Disease: JACC Guideline Comparison. *J Am Coll Cardiol* 2018;72:2789–801.
31. Gerhard-Herman MD, Gornik HL, Barrett C, et al. 2016 AHA/ACC guideline on the management of patients with lower extremity peripheral artery disease: a report of the American College of Cardiology/American heart association Task force on clinical practice guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2017;69:e71–126.
32. Sharafuddin MJ, Marjan AE. Current status of carbon dioxide angiography. *J Vasc Surg* 2017;66:618–37.
33. Lloyd-Jones DM, Allen NB, Anderson CA, et al. Life's Essential 8: updating and enhancing the American Heart Association's construct of cardiovascular health: a presidential advisory from the American Heart Association. *Circulation*. 2022; 146(5):e18–e43.
34. Lopez-Laguna N, Martínez-Gonzalez MA, Toledo E, et al. Risk of peripheral artery disease according to a healthy lifestyle score: the PREDIMED study. *Atherosclerosis*. 2018;275:133–140.
35. du Mont LS, Leclerc B, Morgant MC, et al. Impact of nutritional state on critical limb ischemia early outcomes (DENUCRITICC study). *Ann Vasc Surg*. 2017;45:10–15.
36. Nosova EV, Conte MS, Grenon SM. Advancing beyond the 'heart-healthy diet' for peripheral arterial disease. *J Vasc Surg*. 2015;61(1):265–274.
37. Tibuakuu M, Kamimura D, Kianoush S, et al. The association between cigarette smoking and inflammation: The Genetic Epidemiology Network of Arteriopathy (GENOA) study. *PLoS One*. 2017;12(9):e0184914–e0184915.
38. Clark III D, Cain LR, Blaha MJ, et al. Cigarette smoking and subclinical peripheral arterial disease in blacks of the Jackson Heart Study. *J Am Heart Assoc*. 2019;8(3): e010674–e010675.
39. Willigendael EM, Teijink JA, Bartelink ML, Peters RJ, Büller HR, Prins MH. Smoking and the patency of lower extremity bypass grafts: a meta-analysis. *J Vasc Surg*. 2005;42(1):67–74.
40. Heeschen C, Jang JJ, Weis M, et al. Nicotine stimulates angiogenesis and promotes tumor growth and atherosclerosis. *Nat Med*. 2001;7(7):833–839.
41. Wheat LA, Haberzettl P, Hellmann J, et al. Acrolein inhalation prevents vascular endothelial growth factor-induced mobilization of Flk-1 β /Sca-1 β cells in mice. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2011;31(7):1598–1606.

42. Subramaniam VN, Menezes AR, DeSchutter A, Lavie CJ. The cardiovascular effects of marijuana: are the potential adverse effects worth the high? *Mo Med*. 2019; 116(2):146–153.
43. Fetterman JL, Keith RJ, Palmisano JN, et al. Alterations in vascular function associated with the use of combustible and electronic cigarettes. *J Am Heart Assoc*. 2020;9(9):e014570–e014571.
44. Moreno Jr H, Chalon S, Urae A, et al. Endothelial dysfunction in human hand veins is rapidly reversible after smoking cessation. *Am J Physiol*. 1998;275(3): H1040–H1045.
45. Armstrong EJ, Wu J, Singh GD, et al. Smoking cessation is associated with decreased mortality and improved amputation-free survival among patients with symptomatic peripheral artery disease. *J Vasc Surg*. 2014;60(6):1565–1571.
46. Quick CR, Cotton LT. The measured effect of stopping smoking on intermittent claudication. *Br J Surg*. 1982;69(suppl 6):S24–S26.
47. Tønnesen P, Lawrence D, Tonstad S. Medication-assisted quit rates in participants with smoking-related diseases in EAGLES: post hoc analyses of a double-blind, randomized, placebo-controlled clinical trial. *Tob Induc Dis*. 2022; 20:46–47.
48. Youssef F, Seifalian AM, Jagroop IA, et al. The early effect of lipid-lowering treatment on carotid and femoral intima media thickness (IMT). *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2002;23(4):358–364.
49. Grundy SM, Cleeman JI, Merz CN, et al. Implications of recent clinical trials for the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III guidelines. *Circulation*. 2004;110(2):227–239.
50. Reiner Z, Catapano AL, De Becker G, et al. ESC/EAS guidelines for the management of dyslipidaemias: 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(14):1769–1818.
51. Heart Protection Study Collaborative Group. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20,536 high-risk individuals: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet*. 2002;360(9326):7–22.
52. Steg PG, Bhatt DL, Wilson PW, et al. One-year cardiovascular event rates in outpatients with atherothrombosis. *JAMA*. 2007;297(11):1197–1206.
53. Arya S, Khakharia A, Binney ZO, et al. Association of statin dose with amputation and survival in patients with peripheral artery disease. *Circulation*. 2018;137(14): 1435–1446.

54. Kumbhani DJ, Steg PG, Cannon CP, et al. Statin therapy and long-term adverse limb outcomes in patients with peripheral artery disease: insights from the REACH registry. *Eur Heart J*. 2014;35(41):2864–2872.
55. Gilchrist Jr IC, Morrow DA, Creager MA, et al. Efficacy and safety of vorapaxar by intensity of background lipid-lowering therapy in patients with peripheral artery disease: insights from the TRA2P-TIMI 50 trial. *J Am Heart Assoc*. 2021;10(20): e021412–e021413.
56. Cannon CP, Blazing MA, Giugliano RP, et al. Ezetimibe added to statin therapy after acute coronary syndromes. *N Engl J Med*. 2015;372(25):2387–2397.
57. Bonaca MP, Nault P, Giugliano RP, et al. Low-density lipoprotein cholesterol lowering with evolocumab and outcomes in patients with peripheral artery disease: insights from the FOURIER trial (further cardiovascular outcomes research with PCSK9 inhibition in subjects with elevated risk). *Circulation*. 2018; 137(4):338–350.
58. Jukema JW, Szarek M, Zijlstra LE, et al. Alirocumab in patients with polyvascular disease and recent acute coronary syndrome: Odyssey OUTCOMES trial. *J Am Coll Cardiol*. 2019;74(9):1167–1176.
59. Ray KK, Wright RS, Kallend D, et al. Two phase 3 trials of inclisiran in patients with elevated LDL cholesterol. *N Engl J Med*. 2020;382(16):1507–1519.
60. Bhatt DL, Steg PG, Miller M, et al. Cardiovascular risk reduction with icosapent ethyl for hypertriglyceridemia. *N Engl J Med*. 2019;380(1):11–22.
61. Bhatt DL, Steg PG, Miller M, et al. Benefits of icosapent ethyl in patients with prior peripheral artery disease: REDUCE-IT PAD. *Circulation*. 2021;144(1):A10627.
62. Ridker PM, Rifai N, MacFadyen J, et al. Effects of randomized treatment with icosapent ethyl and a mineral oil comparator on interleukin-1 β , interleukin-6, C-reactive protein, oxidized low-density lipoprotein cholesterol, homocysteine, lipoprotein (a), and lipoprotein-associated phospholipase A2: a REDUCE-IT biomarker substudy. *Circulation*. 2022;146(5):372–379.
63. Aim-High Investigators. Niacin in patients with low HDL cholesterol levels receiving intensive statin therapy. *N Engl J Med*. 2011;365(24):2255–2267.
64. Hiatt WR, Hirsch AT, Creager MA, et al. Effect of niacin ER/lovastatin on claudication symptoms in patients with peripheral artery disease. *Vasc Med*. 2010; 15(3):171–179.
65. 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. *Lancet*. 2009;373(9677):1780–1788.

66. Bonaca MP, Hamburg NM, Creager MA. Contemporary medical management of peripheral artery disease. *Circ Res.* 2021;128(12):1868–1884.
67. Behroozian A, Beckman JA. Microvascular disease increases amputation in patients with peripheral artery disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2020;40(3):534–540.
68. 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(15):1577–1589.
69. Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study Group. Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2008;358(24):2545–2559.
70. ADVANCE Collaborative Group. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2008;358(24): 2560–2572.
71. Das SR, Everett BM, Birtcher KK, et al. 2020 expert consensus decision pathway on novel therapies for cardiovascular risk reduction in patients with type 2 diabetes: a report of the American College of Cardiology Solution Set Oversight Committee. *J Am Coll Cardiol.* 2020;76(9):1117–1145.
72. Badjatiya A, Merrill P, Buse JB, et al. Clinical outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus and peripheral artery disease: results from the EXSCEL trial. *Circ Cardiovasc Interv.* 2019;12(12):e008018–e008019.
73. Verma S, Al-Omran M, Leiter LA, et al. Cardiovascular efficacy of liraglutide and semaglutide in individuals with diabetes and peripheral artery disease. *Diabetes Obes Metab.* 2022;24(7):1288–1299.
74. Lin DS, Lee JK, Chen WJ. Major adverse cardiovascular and limb events in patients with diabetes treated with GLP-1 receptor agonists vs DPP-4 inhibitors. *Diabetologia.* 2021;64(9):1949–1962.
75. Paul SK, Bhatt DL, Montvida O. The association of amputations and peripheral artery disease in patients with type 2 diabetes mellitus receiving sodium-glucose cotransporter type-2 inhibitors: real-world study. *Eur Heart J.* 2021;42(18): 1728–1738.
76. Matthews DR, Li Q, Perkovic V, et al. Effects of canagliflozin on amputation risk in type 2 diabetes: the CANVAS Program. *Diabetologia.* 2019;62(6):926–938.
77. Perkovic V, Jardine MJ, Neal B, et al. Canagliflozin and renal outcomes in type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med.* 2019;380(24):2295–2306.
78. Wiviott SD, Raz I, Bonaca MP, et al. Dapagliflozin and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2019;380(4):347–357.

79. Bonaca MP, Wiviott SD, Zelniker TA, et al. Dapagliflozin and cardiac, kidney, and limb outcomes in patients with and without peripheral artery disease in DECLARETIMI 58. *Circulation*. 2020;142(8):734–747.
80. Verma S, Mazer CD, Al-Omran M, et al. Cardiovascular outcomes and safety of empagliflozin in patients with type 2 diabetes mellitus and peripheral artery disease: a subanalysis of EMPA-REG OUTCOME. *Circulation*. 2018;137(4):405–407.
81. Cannon CP, Pratley R, Dagogo-Jack S, et al. Cardiovascular outcomes with ertugliflozin in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2020;383(15):1425–1435.
82. See RM, Teo YN, Teo YH, et al. Effects of sodium-glucose cotransporter 2 on amputation events: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Pharmacology*. 2022;107(3-4):123–130.
83. Freedman BL, Berg DD, Scirica BM, et al. Epidemiology of heart failure hospitalization in patients with stable atherothrombotic disease: insights from the TRA 2P-TIMI 50 trial. *Clin Cardiol*. 2022;45(8):831–838.
84. Grant PJ, Cosentino F. The 2019 ESC guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD: new features and the ‘Ten Commandments’ of the 2019 guidelines are discussed by Professor Peter J. Grant and Professor Francesco Cosentino, the Task Force chairmen. *Eur Heart J*. 2019;40(39):3215–3217.
85. Armstrong EJ, Chen DC, Westin GG, et al. Adherence to guideline-recommended therapy is associated with decreased major adverse cardiovascular events and major adverse limb events among patients with peripheral arterial disease. *J Am Heart Assoc*. 2014;3(2):e000697.
86. Baigent C, Blackwell L, Collins R, et al. Aspirin in the primary and secondary prevention of vascular disease: collaborative meta-analysis of individual participant data from randomised trials. *Lancet*. 2009;373(9678):1849–1860.
87. Belch J, MacCuish A, Campbell I, et al. The prevention of progression of arterial disease and diabetes (POPADAD) trial: factorial randomised placebo controlled trial of aspirin and antioxidants in patients with diabetes and asymptomatic peripheral arterial disease. *BMJ*. 2008;337(7677):a1840.
88. Fowkes FG, Price JF, Stewart MC, et al. Aspirin for prevention of cardiovascular events in a general population screened for a low ankle brachial index: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2010;303(9):841–848.
89. Janzon L, Bergqvist D, Boberg J, et al. Prevention of myocardial infarction and stroke in patients with intermittent claudication; effects of ticlopidine. Results from STIMS, the Swedish Ticlopidine Multicentre Study. *J Intern Med*. 1990;227(5): 301–308.

90. Dennis M, CAPRIE Steering Committee. A randomised, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE). CAPRIE Steering Committee. *Lancet*. 1996;348(9038):1329–1339.
91. Mehran R, Baber U, Sharma SK, et al. Ticagrelor with or without aspirin in high-risk patients after PCI. *N Engl J Med*. 2019;381(21):2032–2042.
92. Berger JS, Abramson BL, Lopes RD, et al. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with symptomatic peripheral artery disease and prior coronary artery disease: insights from the Euclid trial. *Vasc Med*. 2018;23(6):523–530.
93. Jones WS, Baumgartner I, Hiatt WR, et al. Ticagrelor compared with clopidogrel in patients with prior lower extremity revascularization for peripheral artery disease. *Circulation*. 2017;135(3):241–250.
94. Bhatt DL, Fox KA, Hacke W, et al. Clopidogrel and aspirin versus aspirin alone for the prevention of atherothrombotic events. *N Engl J Med*. 2006;354(16): 1706–1717.
95. Bhatt DL, Flather MD, Hacke W, et al. Patients with prior myocardial infarction, stroke, or symptomatic peripheral arterial disease in the CHARISMA trial. *J Am Coll Cardiol*. 2007;49(19):1982–1988.
96. Marciniak TA. Long-term use of ticagrelor in patients with prior myocardial infarction. *N Engl J Med*. 2015;373(13):1272–1273.
97. Bonaca MP, Bhatt DL, Storey RF, et al. Ticagrelor for prevention of ischemic events after myocardial infarction in patients with peripheral artery disease. *J Am Coll Cardiol*. 2016;67(23):2719–2728.
98. Steg PG, Bhatt DL, Simon T, et al. Ticagrelor in patients with stable coronary disease and diabetes. *N Engl J Med*. 2019;381(14):1309–1320.
99. Morrow DA, Braunwald E, Bonaca MP, et al. Vorapaxar in the secondary prevention of atherothrombotic events. *N Engl J Med*. 2012;366(15):1404–1413.
100. Bonaca MP, Scirica BM, Creager MA, et al. Vorapaxar in patients with peripheral artery disease: results from TRA2P-TIMI 50. *Circulation*. 2013;127(14): 1522–1529.
101. Qamar A, Morrow DA, Creager MA, et al. Effect of vorapaxar on cardiovascular and limb outcomes in patients with peripheral artery disease with and without coronary artery disease: analysis from the TRA 2 P-TIMI 50 trial. *Vasc Med*. 2020;25(2): 124–132.
102. Warfarin Antiplatelet Vascular Evaluation Trial Investigators. Oral anticoagulant and antiplatelet therapy and peripheral arterial disease. *N Engl J Med*. 2007;357(3): 217–227.

103. Eikelboom JW, Connolly SJ, Bosch J, et al. Rivaroxaban with or without aspirin in stable cardiovascular disease. *N Engl J Med.* 2017;377(14):1319–1330.
104. Kaplovitch E, Eikelboom JW, Dyal L, et al. Rivaroxaban and aspirin in patients with symptomatic lower extremity peripheral artery disease: a subanalysis of the COMPASS randomized clinical trial. *JAMA Cardiol.* 2021;6(1):21–29.
105. Anand SS, Caron F, Eikelboom JW, et al. Major adverse limb events and mortality in patients with peripheral artery disease: the COMPASS trial. *J Am Coll Cardiol.* 2018; 71(20):2306–2315.
106. Hess CN, Wang TY, Weleski Fu J, et al. Long-term outcomes and associations with major adverse limb events after peripheral artery revascularization. *J Am Coll Cardiol.* 2020;75(5):498–508.
107. Dutch Bypass Oral Anticoagulants or Aspirin (BOA) Study Group. Efficacy of oral anticoagulants compared with aspirin after infrainguinal bypass surgery (The Dutch Bypass Oral anticoagulants or Aspirin study): a randomised trial. *Lancet.* 2000; 355(9201):346–351.
108. Belch JJ, Dormandy J, CASPAR Writing Committee. Results of the randomized, placebo-controlled clopidogrel and acetylsalicylic acid in bypass surgery for peripheral arterial disease (CASPAR) trial. *J Vasc Surg.* 2011;53(2):564–564.
109. Tepe G, Bantleon R, Brechtel K, et al. Management of peripheral arterial interventions with mono or dual antiplatelet therapy—the MIRROR study: a randomised and double-blinded clinical trial. *Eur Radiol.* 2012;22(9): 1998–2006.
110. Moll F, Baumgartner I, Jaff M, et al. Edoxaban plus aspirin vs dual antiplatelet therapy in endovascular treatment of patients with peripheral artery disease: results of the ePAD trial. *J Endovasc Ther.* 2018;25(2):158–168.
111. Bonaca MP, Bauersachs RM, Anand SS, et al. Rivaroxaban in peripheral artery disease after revascularization. *N Engl J Med.* 2020;382(21):1994–2004.
112. Bauersachs RM, Szarek M, Brodmann M, et al. Total ischemic event reduction with Rivaroxaban after peripheral arterial revascularization in the VOYAGER PAD trial. *J Am Coll Cardiol.* 2021;78(4):317–326.
113. Krantz MJ, Debus SE, Hsia J, et al. Low-dose rivaroxaban plus aspirin in older patients with peripheral artery disease undergoing acute limb revascularization: insights from the VOYAGER PAD trial. *Eur Heart J.* 2021;42(39):4040–4048.

114. Debus ES, Nehler MR, Govsyeyev N, et al. Effect of rivaroxaban and aspirin in patients with peripheral artery disease undergoing surgical revascularization: insights from the VOYAGER PAD trial. *Circulation*. 2021;144(14):1104–1116.

115. Jones WS, Mi X, Qualls LG, et al. Significant variation in P2Y12 inhibitor use after peripheral vascular intervention in Medicare beneficiaries. *AmHeart J*. 2016;179:10–18.

CAPÍTULO 25

ENTENDENDO A RELAÇÃO ENTRE DOENÇAS CARDIOVASCULARES E DEPRESSÃO E: IMPLICAÇÕES CLÍNICAS E TERAPÊUTICAS

Ana Raquel Okusu;
Everton Rafael Barbosa da Silva;
Hemerson Casado Gama;
Joelson Freitas Leite;
Magda de Souza Barbeiro Pedrosa;
Marco Rodrigo Sáber;
Michelle Moura de Sousa;
Paula Cristiana Calamita Quiroga;
Ubiraci Santiago Mariano Junior.

RESUMO

A depressão e as doenças cardiovasculares estão intrinsecamente ligadas por uma rede complexa de fatores biológicos, psicológicos e comportamentais. A depressão é um fator de risco independente para o desenvolvimento de doenças cardiovasculares, aumentando a suscetibilidade a eventos como infarto do miocárdio, acidente vascular cerebral e insuficiência cardíaca. Além disso, pacientes com doenças cardiovasculares têm uma prevalência significativamente maior de depressão em comparação com a população em geral. Múltiplos mecanismos fisiopatológicos foram propostos para explicar a relação entre depressão e doenças cardiovasculares, incluindo inflamação crônica, disfunção autonômica, estresse oxidativo, alterações no eixo hipotálamo-pituitária-adrenal e modificação do comportamento de saúde, como tabagismo, má alimentação e sedentarismo. A inflamação tem emergido como um elo crucial entre a depressão e as doenças cardiovasculares, com citocinas pró-inflamatórias, como interleucina-6 (IL-6) e fator de necrose tumoral alfa (TNF- α), desencadeando respostas inflamatórias sistêmicas que contribuem para a progressão da aterosclerose e disfunção endotelial. Além disso, a depressão está associada a comportamentos de risco cardiovascular, como dieta inadequada, falta de exercício físico, tabagismo e aderência reduzida ao tratamento médico. Esses fatores comportamentais e psicossociais podem amplificar o impacto da depressão na saúde cardiovascular. Abordagens terapêuticas integradas, incluindo intervenções farmacológicas e psicossociais, são essenciais para gerenciar eficazmente a depressão em pacientes com doenças cardiovasculares. A identificação precoce e o tratamento adequado da depressão podem não apenas melhorar os

resultados psicológicos, mas também reduzir o risco de eventos cardiovasculares adversos e melhorar a qualidade de vida geral dos pacientes.

Palavras-chave: Depressão. Ansiedade. Doença cardiovascular. Inflamação. Qualidade de vida

1. PANORAMA ATUAL

Estudos têm demonstrado que indivíduos diagnosticados com depressão apresentam uma maior suscetibilidade a doenças cardiovasculares (DCV). Por outro lado, pacientes com DCV tendem a apresentar depressão comórbida. Essas duas condições são mutuamente causadoras e exercem efeitos recíprocos uma sobre a outra, constituindo um problema de saúde significativo. Esse fenômeno é clinicamente conhecido como doença cardiovascular com doenças depressivas¹. Há muito tempo sabe-se que as doenças mentais e as doenças cardiovasculares estão relacionadas. Porém, só recentemente foi reconhecido que a depressão é um fator de risco para DCV e que as DCV aumentam a prevalência da depressão². Nesse caso, a ansiedade e a depressão são consideradas fatores de risco para o desenvolvimento de DCV, com respectivas taxas de prevalência de 21% e 13%, para ocorrência concomitante³.

O acúmulo gradual de aterosclerose ao longo de um período prolongado resulta em doença arterial coronariana (DAC), que se apresenta clinicamente como síndromes coronarianas agudas ou angina estável. A DAC estável abrange várias fisiopatologias coronarianas, incluindo DAC obstrutiva e não obstrutiva, resultando em angina e isquemia induzida⁴. A depressão, por sua vez, é um transtorno mental caracterizado por mau humor e falta de prazer, reduzindo a qualidade de vida de muitas pessoas. Segundo a Organização Mundial da Saúde, cerca de 5% das pessoas em todo o mundo sofrem de depressão. Estimativas consideram que o transtorno será o principal contribuinte para a carga de doenças até 2030⁵. Muitos ensaios clínicos e estudos epidemiológicos encontraram uma correlação definitiva entre DCV e depressão. Além disso, uma análise secundária de ensaios clínicos mostrou que quando a depressão melhora, o prognóstico para DCV também melhora².

A depressão está correlacionada com a morbidade e mortalidade por DCV⁶, sendo a prevalência de pacientes deprimidos com DAC estabelecida entre 20 a 40%, muito superior à média de pessoas saudáveis⁷. Uma análise sobre morbidade e a persistência da depressão em pacientes que sofrem de infarto agudo do miocárdio (IAM) mostrou que o transtorno mental é comum e sustentado nessa população⁸. Para pacientes com DAC acometidos por ansiedade ou depressão, o tratamento clínico é baseado no tratamento convencional como trombólise/intervenção e prevenção secundária da DAC, com psicoterapia complementar⁹. O escitalopram também foi relatado para o tratamento de pacientes com DAC combinada com depressão¹⁰.

Dados de um ensaio clínico randomizado relevante, abrangendo 42 ensaios sobre o tratamento da depressão em pacientes com doenças cardíacas combinadas, indicaram que os inibidores seletivos da recaptação da serotonina (ISRSs) parecem ser seguros em pacientes com DAC e rentáveis para pacientes com DAC e depressão. A psicoterapia, por sua vez, é considerada benéfica para a depressão na DAC e na insuficiência cardíaca (IC), embora tenha havido menos evidências de impacto terapêutico nessas condições¹¹. A formononetina pode ser um tratamento promissor, uma vez que tem como alvo a GSK-3 para controlar a polarização macrófagos/microglia, o que melhora a função cardíaca e reduz o comportamento deprimido em ratos após depressão por IM¹². Um estudo recente sugere que o Sestrin2 reduz a inflamação por meio da ativação da AMPK mediada por LKB1 em ratos com IM combinado com depressão, sendo um potencial alvo terapêutico¹³.

2. EPIDEMIOLOGIA

Na década de 1930, dois estudos longitudinais sobre depressão descobriram que os pacientes deprimidos apresentavam uma taxa de mortalidade mais elevada por DCV, mas essa relação não foi considerada até a década de 1980, quando o interesse no papel da depressão nas DCV registrou um aumento. Desde então, estudos sobre DCV com depressão foram realizados mundialmente, confirmando a existência de uma relação entre as duas condições².

Entre adultos chineses, a depressão está associada ao aumento da mortalidade por todas as causas e da mortalidade cardiovascular, especialmente nos homens¹⁴. Indivíduos com doença cardíaca isquêmica (DCI) frequentemente sentem depressão e, em comparação à população em geral, têm maior probabilidade de desenvolver aterosclerose e sofrer eventos cardiovasculares graves. As vias fisiopatológicas fundamentais dessas doenças estão intimamente relacionadas¹⁵.

Até 30% dos pacientes com IC sofrem de depressão, que está associada ao risco de IC, especialmente em grupos de alto risco, e está fortemente ligada a uma pior qualidade de vida e a resultados clínicos¹⁶. Além disso, foi relatado um aumento 3 vezes maior na letalidade de transtornos mentais em pacientes após IM¹⁷. Pacientes com DCV têm um risco aumentado de ansiedade em 26%¹⁸. Além disso, o transtorno mental leva a maior mortalidade por todas as causas e mortalidade cardíaca¹⁹.

Em estudo de coorte retrospectivo, a exposição prolongada à depressão está associada a um risco significativamente aumentado de doença cardiovascular. Os resultados mostraram que 1.306 (11,2%) dos 11.651 pacientes deprimidos tinham DCV. Além disso, quadros depressivos com duração de 2 a 5 anos correspondiam a um risco aumentado de DCV em comparação com aqueles que depressão há menos de 1 ano²⁰. Em estudos randomizados e controlados em adultos com depressão e DCV, no entanto, não foi obtida nenhuma informação relacionada à ação benéfica dos

antidepressivos nos resultados cardiovasculares. Mas, independentemente da estratégia utilizada, a redução dos sintomas depressivos pode resultar na diminuição de eventos cardiovasculares posteriores²¹. Um estudo de randomização mendeliano sugere que a suscetibilidade genética à depressão pode ter um efeito causal positivo na DAC/IM e que o tabagismo e os níveis lipídicos podem mediar a via causal²².

Estudos clínicos indicaram que a prevalência de pacientes com DCV com depressão é alta, variando entre 17 e 27%, enquanto a taxa de tratamento é baixa, com menos de 20% dos pacientes com DCV sendo tratados adequadamente para sintomas depressivos^{23,24}. Os fatores de risco incluem idade, sexo, estresse social, medicamentos, estilo de vida pouco saudável e doenças subjacentes²⁵. O IM combinado com depressão está independentemente associado a um risco cerca de 2 a 4 vezes maior de eventos cardiovasculares subsequentes²⁶. Uma meta-análise aponta que o exercício adequado não apenas reduz a mortalidade em pacientes com DCV e depressão, mas também aumenta o efeito terapêutico dos medicamentos²⁷. Pacientes com DCV e depressão comórbida também apresentam pior desempenho prognóstico, mas um estudo relata que os inibidores seletivos da recaptação de serotonina (ISRS) exercem um impacto favorável^{28,29}.

3. DOENÇAS CARDIOVASCULARES E DEPRESSÃO

Com o tempo, vários estudos foram gerando evidências de disfunção autonômica cardiovascular em pacientes deprimidos. O aumento da mortalidade em doenças cardíacas, especialmente em setores específicos da população, como pacientes com IM, também está associado a múltiplos marcadores de desregulação autonômica do sistema cardiovascular. Eles incluem um aumento na frequência cardíaca em repouso e circadiana, aceleração ou desaceleração da frequência cardíaca em resposta a estressores físicos, variabilidade no ritmo e sensibilidade dos barorreceptores e alta variabilidade na repolarização ventricular³⁰.

Em 2008, o Scientific Advisory Committee on Depression and Coronary Heart Disease of Americans, em parceria com a American Heart Association (AHA), solicitou o rastreamento da depressão em pacientes com diagnóstico de doença cardíaca³¹, fato que, em 2014, fez com que a AHA recomendasse que a depressão passasse a ser considerada um fator de risco para resultados adversos em pacientes com síndrome coronariana aguda (SCA)³². Mateus et al³³ identificaram em suas pesquisas a existência de uma relação entre a gravidade dos sintomas depressivos e a resistência vascular sistêmica (RVS). Na RVS, foi observado o efeito da interação entre a gravidade do episódio depressivo e o estresse, e o curso grave da depressão foi associado a uma RVS significativamente maior em repouso.

Whang et al³⁴, por sua vez, conduziram um grande estudo prospectivo sobre a saúde de enfermeiros nos Estados Unidos e os resultados mostraram que os sintomas de depressão estão associados a uma maior probabilidade de eventos cardiovasculares subsequentes, além de

morte cardíaca súbita (MCS). Curiosamente, pacientes deprimidos tratados por um longo período com inibidores seletivos da recaptação de serotonina (ISRS) tiveram um risco menor de IM do que pacientes deprimidos que não tomavam antidepressivos³⁵.

3.1 DCV, DEPRESSÃO E OBESIDADE

O sobrepeso e a obesidade são definidos como acúmulo anormal ou excessivo de gordura que apresenta risco à saúde. Um índice de massa corporal (IMC) acima de 25 é considerado sobrepeso e acima de 30 é obeso. O problema cresceu para proporções epidêmicas, com mais de 4 milhões de pessoas morrendo a cada ano como resultado de excesso de peso ou obesidade em 2017, de acordo com a Global Burden of Disease³⁶. A obesidade é uma das principais causas de doenças relacionadas ao estilo de vida. Depressão e obesidade frequentemente coexistem e são doenças comuns com graves consequências para a saúde pública. A relação entre essas condições é bidirecional: a presença de uma aumenta o risco de desenvolver a outra³⁷. Vários estudos demonstraram uma forte associação entre obesidade e o desenvolvimento de sintomas depressivos e depressão clínica, assim como estudos longitudinais, que também encontraram uma maior incidência de depressão entre indivíduos com obesidade^{38,39}. A relação entre obesidade e depressão é complexa e multifacetada, influenciada por vários fatores biológicos, psicológicos e sociais⁴⁰.

Fatores psicossociais desempenham um papel na relação entre obesidade e depressão. Estigmatização, discriminação e baixa autoestima relacionadas à obesidade podem contribuir para o desenvolvimento de sintomas depressivos⁴¹. É importante notar que nem todos os indivíduos obesos desenvolverão depressão e nem todos os indivíduos com depressão serão obesos. Mecanismos biológicos compartilhados podem contribuir para a relação entre obesidade e depressão. Inflamação crônica de baixo grau, desregulação do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal e sistemas neurotransmissores cerebrais alterados foram envolvidos em ambas as condições^{42,43}.

Porém, a forte associação entre as duas condições destaca a necessidade de cuidados abrangentes, que abordem o bem-estar físico e mental no tratamento da obesidade e depressão. Abordagens de tratamento integradas, incluindo apoio psicológico, modificações no estilo de vida e intervenções médicas apropriadas, podem ajudar a melhorar os resultados para indivíduos que lidam com obesidade e depressão. A depressão também foi identificada como fator de risco para o desenvolvimento da obesidade. Os sintomas depressivos podem levar a comportamentos prejudiciais, como estilo de vida sedentário, escolhas alimentares inadequadas e alimentação emocional, que contribuem para o ganho de peso⁴⁴. A obesidade pode complicar o tratamento da depressão. Estudos demonstraram que a obesidade está associada a uma pior resposta ao tratamento antidepressivo e a um maior risco de resistência ao tratamento⁴⁵.

Além disso, os problemas de saúde relacionados com a obesidade e o desconforto físico podem contribuir com a redução da mobilidade e para a diminuição da autoestima, afetando o bem-estar geral dos indivíduos com depressão. A depressão pode dificultar os esforços de controle de peso em indivíduos com obesidade. Os sintomas depressivos podem levar à redução da motivação, baixos níveis de energia e diminuição da adesão a comportamentos de estilo de vida saudáveis, como atividade física e modificações dietéticas. Abordar a depressão subjacente é essencial para apoiar esforços bem-sucedidos de controle de peso⁴⁶.

A obesidade não é apenas um fator de risco para depressão, mas também para DCV. O peso corporal excessivo – principalmente quando caracterizado pelo acúmulo excessivo de gordura – sobrecarrega o sistema cardiovascular e aumenta a probabilidade de desenvolver várias condições cardiovasculares⁴⁷. A relação entre obesidade, depressão e DCV é complexa, com cada condição influenciando o desenvolvimento e progressão das demais. A obesidade aumenta o risco de DCV. Uma meta-análise realizada por Whitlock et al⁴⁸, envolvendo mais de 900 mil participantes, mostrou que a obesidade estava relacionada a um maior risco de DAC, acidente vascular cerebral (AVC) e IC. Vários outros estudos demonstraram consistentemente o risco aumentado de hipertensão, dislipidemia, DAC e outras condições cardiovasculares em indivíduos com obesidade^{49,50}.

Em estudo, Du et al⁵¹ verificaram que a prevalência de depressão foi de 17,83% em pacientes com obesidade central e de 12,6% em pacientes não obesos. Assim, há uma diferença notável na incidência de depressão entre os dois grupos. Isso leva à conclusão de que a ocorrência de depressão está positivamente relacionada ao grau de obesidade⁵². Fox et al⁵³ constataram que a depressão e a ansiedade estavam associadas à obesidade mais grave entre adolescentes que procuravam tratamento.

A obesidade contribui para DCV por meio de vários mecanismos. O excesso de tecido adiposo leva à liberação de citocinas e adipocinas pró-inflamatórias, que promovem inflamação sistêmica e disfunção endotelial⁵⁴. Também está associada à resistência à insulina, dislipidemia e anormalidades metabólicas, que contribuem para o desenvolvimento de aterosclerose e risco cardiovascular⁵⁵. Por um lado, a própria obesidade contribui para esse risco e, por outro lado, o risco também é afetado por doenças a ela associadas, como hipertensão, diabetes, resistência à insulina e apneia do sono⁵⁶.

A obesidade afeta negativamente o sistema cardiovascular (CV) de diversas formas. Também pode depender da distribuição da gordura corporal. Essas questões complexas continuam a ser o maior desafio para profissionais de saúde que lidam com múltiplos fenótipos de obesidade. Devido à prevalência da obesidade, médicos e nutricionistas devem ter competências e ferramentas para reconhecer formas de obesidade de alto risco. É importante identificar pacientes com obesidade visceral e pacientes com obesidade grave. Estudos de imagem e cardiometabólicos

mostraram claramente que a redução do IMC também reduz o risco de DCV, pelo menos em pacientes com sobrepeso ou moderadamente obesos⁵⁷.

No estudo conduzido por Rogge et al⁵⁸, em pacientes com estenose aórtica inicialmente assintomática, o excesso de peso ou a obesidade não tiveram efeito na progressão da doença ou eventos cardiovasculares ou isquêmicos relacionados, mas ambos foram associados ao aumento da mortalidade. Pagidipati et al⁵⁹, por sua vez, concluíram em seu estudo que indivíduos com sobrepeso ou obesidade classe I apresentavam menor risco cardiovascular do que aqueles com baixo peso/peso normal. Esses resultados sugerem a presença de um paradoxo da obesidade, capaz de refletir um artefato epidemiológico, em vez de uma verdadeira relação negativa entre o peso corporal normal e os resultados clínicos.

Daumit et al⁶⁰, em seu estudo, verificaram que o aconselhamento comportamental, a coordenação de cuidados e a intervenção de gestão de cuidados reduziram estatisticamente – e de forma significativa – o risco geral de DCV em adultos com problemas graves de transtorno mental. No estudo realizado por Faulconbridge et al⁶¹, foi avaliado se um tratamento combinado – direcionado à obesidade e à depressão ao mesmo tempo – resultaria em melhora no peso, no humor e nos fatores de risco de DCV do que um tratamento direcionado a cada doença individualmente. Os resultados indicaram que o controle comportamental do peso registrou melhorias de curto prazo no peso, no humor e no risco de DCV, comparável a um tratamento combinado de terapia cognitivo-comportamental para depressão.

Foi constatado que a perda de peso traz benefícios cardiovasculares significativos. Estudos destacaram que a perda de peso intencional – seja por meio de mudanças no estilo de vida ou cirurgia bariátrica – é capaz de melhorar vários fatores de risco cardiovascular, incluindo pressão arterial, perfis lipídicos e sensibilidade à insulina^{62,63}. Intervenções para perda de peso também foram associadas a uma redução na incidência de eventos cardiovasculares⁶⁴. A prevalência mundial crescente da obesidade tem implicações significativas na saúde pública. Abordar a obesidade com métodos de prevenção, mudanças no estilo de vida e intervenções visando a perda de peso é essencial para reduzir a incidência e o impacto das DCV⁶⁵.

3.2 ATIVIDADE FÍSICA

A inatividade física é um fator de risco conhecido para muitas doenças, incluindo doenças cardiovasculares. Está comprovado que a atividade física regular ajuda a prevenir e controlar doenças não transmissíveis (DNTs), como DVC, AVC, diabetes e vários tipos de câncer. Também ajuda a prevenir a hipertensão, manter um peso corporal saudável e pode melhorar a saúde mental e a qualidade de vida⁶⁶. Como medida preventiva, recomenda-se praticar exercícios 3 vezes por semana durante pelo menos 30 minutos continuamente, com frequência cardíaca de pelo menos 130 batimentos por minuto. A atividade física também permite aliviar o estresse. O exercício é um estressor fisiológico que pode beneficiar

o sistema cardiovascular. Evidências consideram o exercício uma ferramenta essencial na prevenção de DCV, quando devidamente prescrito e supervisionado⁶⁷.

A inatividade física se refere à falta de atividade física ou exercício regular. Envolve um estilo de vida sedentário e uma quantidade mínima de movimento ou envolvimento em atividades físicas. Estudos indicam que a inatividade física pode ser considerada um fator de risco para depressão⁶⁸. O comportamento sedentário tem sido associado a um risco aumentado de desenvolvimento de depressão. Indivíduos com altos níveis de comportamento sedentário, como assistir TV ou usar computador excessivamente, apresentam taxas mais altas de depressão em comparação com aqueles com níveis mais baixos de comportamento sedentário⁶⁹.

É importante notar que embora a inatividade física possa ser considerada um fator de risco para depressão, não é o único determinante da condição. A depressão é um distúrbio complexo influenciado por uma série de fatores genéticos, ambientais e psicológicos. Porém, incorporar a atividade física regular na rotina pode ser benéfico tanto para o bem-estar físico como mental, reduzindo potencialmente o risco de depressão e promovendo a saúde geral. O comportamento sedentário tem sido associado a efeitos negativos nos marcadores de saúde mental, como aumento dos níveis de estresse, ansiedade e sintomas de depressão. Permanecer sentado por muito tempo e inativo fisicamente pode perturbar a regulação dos neurotransmissores e prejudicar o funcionamento do cérebro, levando a distúrbios do humor⁷⁰.

A falta de atividade física é um fator de risco bem estabelecido para DCV. É importante notar que a inatividade física é apenas um dos vários fatores de risco para DCV, e o seu impacto na saúde cardiovascular pode ser influenciado por outros fatores, como genética, dieta e tabagismo. No entanto, a adoção de um estilo de vida fisicamente ativo pode reduzir significativamente o risco de desenvolver DCV e melhorar a saúde cardiovascular geral⁷¹. O exercício é uma intervenção não farmacológica que pode retardar comorbidades relacionadas à obesidade, melhorar a aptidão cardiovascular e modular a inflamação, melhorando a resposta imunitária e reduzindo a inflamação crônica de baixo grau, caracterizada pela liberação de citocinas. Muitos estudos relatam que isso acontece pela redução da massa do tecido adiposo visceral, com subsequente diminuição na liberação de adipocinas do tecido adiposo e/ou pela indução de um ambiente anti-inflamatório [[66](#)].

Cattadori et al⁷³, em estudo de revisão, avaliaram o impacto da aptidão física e da atividade física no risco, manejo e prognóstico da IC. O exercício é uma ferramenta preventiva básica em pacientes com IC, sendo o treinamento físico uma forma de terapia. Boa condição física, ou seja, capacidade normal de exercício, é um forte parâmetro prognóstico em pacientes com IC. No estudo de Lapmanee et al⁷⁴, foi demonstrado que a corrida voluntária foi eficaz na redução da ansiedade e do comportamento

semelhante à depressão em ratos. O esforço intenso e o esforço forçado não geraram o mesmo resultado. Pelo contrário, causaram estresse ao intensificar os sintomas de ansiedade e depressão.

Em estudo randomizado, Danielsson et al⁷⁵, por sua vez, constataram que o exercício físico em ambiente fisioterapêutico parece ter efeito na gravidade da depressão e no desempenho na depressão maior. A meta-análise de Schuch et al⁷⁶ comprovou o forte efeito antidepressivo do exercício. Em estudos com participantes com diagnóstico de transtorno depressivo maior, o efeito positivo do exercício foi maior. Esse efeito foi mais evidente em pacientes ambulatoriais que não apresentavam outras comorbidades e se exercitavam sob a supervisão de treinadores qualificados.

Em estudo, Soucy et al⁷⁷ observaram que atividades como ativação comportamental e atividade física podem reduzir a gravidade dos sintomas depressivos em adultos. A melhora pode persistir por até dois meses de acompanhamento. Ambos os tipos de atividade tiveram um efeito estatisticamente significativo. A atividade física foi mais eficaz no alívio dos sintomas. Essa descoberta sugere que várias formas de ativação, seja atividade física ou diária, reduzem os sintomas de depressão.

O comportamento sedentário tem sido consistentemente associado a um risco aumentado de desenvolvimento de DCV, incluindo doença coronariana, AVC e mortalidade cardiovascular. Indivíduos sedentários apresentam maior incidência dessas condições em comparação com aqueles que praticam atividade física regular⁷⁸. Quando prolongado, o sedentarismo tem sido associado a efeitos prejudiciais nos marcadores de saúde cardiovascular, como aumento da pressão arterial, perfis lipídicos desfavoráveis – triglicerídeos elevados e redução do colesterol de lipoproteína de alta densidade –, comprometimento do metabolismo da glicose e aumento dos níveis de marcadores inflamatórios⁷⁹.

Reed et al⁸⁰ observaram que, para pacientes com doença coronariana, os programas de exercícios eram seguros e benéficos para a melhora da saúde física e mental, enquanto Johansson et al⁸¹ avaliaram os efeitos de um programa on-line de terapia cognitivo-comportamental de 9 semanas em comparação com um fórum de discussão on-line sobre sintomas depressivos em pacientes com doenças cardiovasculares, demonstrando que no grupo de terapia cognitivo-comportamental foi encontrada uma correlação significativa entre mudanças nos sintomas depressivos e mudanças na atividade física. O estudo conduzido por Peterson et al⁸² verificaram que pacientes com sintomas depressivos graves tiveram taxas significativamente mais baixas de morbidade e mortalidade cardiovascular em 12 meses, após aumento na atividade física praticada semanalmente.

3.3 DIABETES

O diabetes mellitus (DM) é uma doença metabólica crônica caracterizada por níveis elevados de glicose no sangue, que causa, com o tempo, a sérios danos ao coração, vasos sanguíneos, olhos, rins e nervos. O

mais comum é o diabetes tipo 2 (DM2), geralmente em adultos, que ocorre quando o corpo se torna resistente à insulina ou não produz insulina suficiente. Nas últimas três décadas, a prevalência do DM2 aumentou dramaticamente em países de todos os níveis de renda⁸³. A falta de manejo do diabetes e de comportamentos de autocuidado geram um pior controle glicêmico e elevam o risco de complicações. Por isso, atender às necessidades de saúde física e mental dos acometidos é essencial para promover o bem-estar geral e melhorar os resultados⁸⁴.

Está bem estabelecido que o DM é um fator de risco significativo para DCV. Na realidade, diabéticos correm um risco muito maior de desenvolver doenças cardíacas em comparação com aqueles sem diabetes. O gerenciamento eficaz da doença pode ajudar a reduzir o risco de DCV. Controlar os níveis de açúcar no sangue com o uso de medicamentos, adotar uma dieta saudável, praticar atividade física regular, controlar a pressão arterial e os níveis de colesterol e evitar fumar são fundamentais para prevenir ou minimizar o impacto da DM2 na saúde cardiovascular. Check-ups regulares com profissionais de saúde são importantes para monitorar e abordar quaisquer riscos ou complicações potenciais⁸⁵.

Em países desenvolvidos, como Estados Unidos e Reino Unido, muitos estudos epidemiológicos foram realizados sobre depressão e diabetes e suas comorbidades. Os relatórios indicam que a situação também é semelhante em outros países, embora não esteja tão bem documentada⁸⁶. A prevalência de transtornos depressivos em diabéticos geralmente varia de 10 a 15%. Isso significa que há cerca de 2 vezes mais incidência de depressão em pessoas sem diabetes. A doença coexistente piora significativamente o prognóstico de ambas as doenças e aumenta sua mortalidade⁸⁷.

Diabéticos correm maior risco de desenvolver depressão em comparação com a população em geral. Uma revisão sistemática e uma meta-análise descobriram que a prevalência de depressão em pessoas com DM era quase o dobro daquelas sem a doença⁸⁸. Outros estudos relataram resultados semelhantes, destacando o aumento da vulnerabilidade à depressão entre indivíduos com DM⁸⁹. Vários mecanismos biológicos e psicossociais contribuem para a associação entre DM e depressão. A inflamação crônica e o estresse oxidativo relacionados ao DM podem afetar a função cerebral e aumentar o risco de sintomas depressivos⁹⁰.

Além disso, os estressores psicossociais relacionados ao controle do DM, como restrições alimentares, adesão à medicação e medo de complicações, podem levar ao sofrimento emocional e à depressão⁹¹. A depressão pode ter um efeito prejudicial no manejo e nos resultados do DM. Em meta-análise, Gonzalez et al⁹² verificaram que a depressão estava associada a um pior controle glicêmico entre indivíduos com DM. A depressão pode prejudicar comportamentos de autocuidado, como adesão à medicação, atividade física regular e alimentação saudável, levando a um controle subótimo do DM e a um risco aumentado de complicações.

A presença de DM também pode complicar o tratamento da depressão. Diabéticos com depressão comórbida podem ter uma resposta pior aos medicamentos antidepressivos em comparação com aquelas sem DM⁹³. Sintomas relacionados ao DM, como fadiga e diminuição da motivação, também podem se sobrepor aos sintomas depressivos, tornando difícil diferenciar e gerenciar ambas as condições de forma eficaz⁹⁴. Diabetes e depressão compartilham vários fatores de risco comuns, incluindo obesidade, estilo de vida sedentário e predisposição genética^{95,96}.

Joseph & Golden⁹⁷, em seu estudo, levantaram a hipótese de que a desregulação do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal (HPA) é uma importante ligação biológica entre estresse, depressão e DM. Uma curva de cortisol circadiana mais plana ou embotada que é relativamente mantida ao longo da vida está associada ao risco de desenvolver depressão. A supressão da curva circadiana de cortisol é um preditor específico de diabetes e níveis mais elevados de hemoglobina glicada em diabéticos. Essa variável é uma característica importante do risco cardiometabólico. Descobriu-se que a desregulação do eixo HPA é um elo crítico na alta incidência de depressão e diabetes comórbido⁹⁷.

O DM aumenta significativamente o risco de desenvolver DCV. A meta-análise de Sarwar et al⁹⁸, envolvendo mais de 450 mil indivíduos, identificou que indivíduos com DM têm aproximadamente o dobro de risco de desenvolver DCV em comparação com aqueles sem diabetes. Vários outros estudos confirmaram essa associação e mostraram que o DM é um fator de risco independente para o desenvolvimento de DCV⁹⁹. A hiperglicemia crônica e a resistência à insulina, principais características do DM, contribuem para o desenvolvimento e progressão de DCV. A exposição prolongada a níveis elevados de glicose no sangue pode danificar os vasos sanguíneos, levando à aterosclerose e ao aumento do risco de DAC, IM e AVC^{100,101}.

A resistência à insulina, comumente observada no DM2, também está associada à disfunção endotelial e ao comprometimento da função cardíaca¹⁰². Diabetes e DCV compartilham fatores de risco comuns, como obesidade, hipertensão, dislipidemia e estilo de vida sedentário. Esses fatores de risco geralmente se agrupam e contribuem para o desenvolvimento de ambas as condições¹⁰³. A presença de DM pode estimular ainda mais o impacto desses fatores, ocasionando um maior risco cardiovascular. O DM também pode resultar em uma forma específica de doença cardíaca, conhecida como cardiomiopatia diabética, caracterizada por alterações estruturais e funcionais do músculo cardíaco, independentes de DAC ou hipertensão. A cardiomiopatia diabética está associada ao comprometimento da função cardíaca, disfunção diastólica e aumento do risco de IC¹⁰⁴.

Medicamentos comumente usados para o controle de DCV, como betabloqueadores e diuréticos tiazídicos, podem afetar o controle glicêmico e a sensibilidade à insulina, exigindo ajustes no tratamento do diabetes¹⁰⁵. Além disso, a presença de DCV pode complicar comportamentos de autocuidado, como atividade física, levando a dificuldades no controle

glicêmico e do DM¹⁰⁶. Devido à forte associação entre DM e DCV, estratégias de gestão devem abordar ambas as condições simultaneamente. Mudanças no estilo de vida, incluindo alimentação saudável, atividade física regular e controle de peso, são essenciais para reduzir o risco cardiovascular em indivíduos com DM¹⁰⁷. O manejo agressivo dos fatores de risco cardiovascular, como pressão arterial, colesterol e controle glicêmico, é outro diferencial na prevenção ou retardo de complicações da DCV¹⁰⁸.

3.4 INFLAMAÇÃO

A inflamação é uma resposta fisiológica complexa do sistema imunológico para proteger o corpo de estímulos prejudiciais, como patógenos, toxinas ou danos nos tecidos. Embora seja um mecanismo de defesa crucial, a inflamação crônica ou persistente pode ter efeitos negativos em vários aspectos da saúde, incluindo a saúde mental. Evidências crescentes sugerem que a inflamação desempenha um papel no desenvolvimento e progressão da depressão. A presença de inflamação crônica pode aumentar o risco de desenvolver depressão, principalmente em indivíduos que podem ser geneticamente predispostos ou ter outros fatores de risco. Compreender a relação entre inflamação e depressão pode potencialmente levar a novas abordagens de tratamento direcionadas à inflamação, como uma forma de controlar ou prevenir sintomas depressivos¹⁰⁹.

A inflamação é cada vez mais reconhecida como um fator de risco significativo para DCV. Embora seja uma resposta natural do sistema imunitário a lesões ou infecções, quando crônica, a inflamação pode contribuir para o desenvolvimento e progressão de várias DCV. Também tem sido envolvida no desenvolvimento e progressão de outras condições cardiovasculares, como doença arterial periférica, doença das válvulas cardíacas e arritmias¹¹⁰. Gerenciar a inflamação é, portanto, essencial para reduzir o risco de DCV. Em alguns casos, anti-inflamatórios podem ser prescritos para controlar a inflamação crônica associada a condições específicas. A detecção e intervenção precoces são capazes de prevenir ou mitigar os processos inflamatórios que contribuem para as DCV. O papel das citocinas pró-inflamatórias, quimiocinas, moléculas de adesão e enzimas inflamatórias tem sido associado à inflamação crônica. Descobriu-se que a inflamação crônica medeia uma ampla variedade de doenças, incluindo DCV, câncer, DM, artrite, doença de Alzheimer, doenças pulmonares e autoimunes¹¹¹.

Muitos estudos mostram que mesmo níveis baixos de inflamação crônica contribuem para a depressão. Do ponto de vista científico, a depressão é cada vez mais definida como uma condição fisiopatológica complexa associada a inflamação excessiva. Níveis elevados de citocinas pró-inflamatórias foram citados como evidência. Outro aspecto importante é a resposta celular do sistema imunológico. No organismo de pacientes depressivos ocorrem mecanismos relacionados à inflamação, o que resulta

no aumento da atividade dos fatores ativadores de plaquetas, estresse oxidativo e de nitrogênio e disfunção mitocondrial¹¹².

O processo inflamatório e a ativação secundária do sistema imunológico na depressão são observados nos sistemas nervosos periférico e central. Isso explica a relação entre transtornos de humor imunológicos e inflamatórios¹¹³. Moludi et al¹¹⁴ avaliaram o efeito anti-inflamatório e antidepressivo do *Lactobacillus Rhamnosus G*, uma cepa probiótica, isoladamente ou em combinação com o prebiótico inulina, em pacientes com DCI. Foi demonstrado que os efeitos dos simbióticos controlam a inflamação crônica e a depressão. Esses resultados sugerem que um probiótico mais um prebiótico podem exercer pelo menos parte de seu efeito sobre a depressão por meio de citocinas inflamatórias.

Kiecolt-Glaser et al¹¹⁵ decidiram investigar o aumento da permeabilidade intestinal como uma via mecanicista potencial desde o sofrimento conjugal e a depressão até o aumento da inflamação. Dois biomarcadores de endotoxina, proteína de ligação a LPS (LBP) e CD14 solúvel (sCD14), assim como proteína C reativa (PCR), interleucina 6 (IL-6) e fator de necrose tumoral alfa (TNF- α), foram usados para avaliar inflamação. Os participantes com interações conjugais mais hostis demonstraram ter lombalgia mais elevada do que aqueles que eram menos hostis. Esses resultados indicam que, entre outros fatores, um histórico de transtornos de humor pode promover um ambiente pró-inflamatório com o aumento da permeabilidade intestinal, estimulando assim distúrbios relacionados à inflamação.

O estudo de Vaccarino et al¹¹⁶ mostrou uma forte relação entre depressão e biomarcadores de inflamação e explicam parcialmente a ligação entre depressão e DCV. A saúde cardiovascular se deteriora com a idade, que é um dos fatores de risco mais fortes para complicações cardiovasculares, incluindo IM, IC, arritmias e morte relacionada com o coração. A expressão de citocinas pró-inflamatórias aumenta ao longo da vida humana. Suas concentrações elevadas não são apenas marcadores de inflamação crônica de baixo grau, mas também afetam o sistema cardiovascular. Promovem desequilíbrio do sistema nervoso autônomo e simpático, aumentam a instabilidade elétrica miocárdica, estimulam a remodelação e inibem a função cardíaca, aceleram a disfunção endotelial, a vasoconstrição e a progressão da aterosclerose. Além disso, prejudicam a função renal. Por meio desses mecanismos, o sistema cardiovascular envelhece mais rapidamente e, conseqüentemente, aumenta sua suscetibilidade à morbidade e morte cardiovascular¹¹⁷.

Zhou et al¹¹⁸ sugerem que a inflamação sistêmica em pacientes com IC está causalmente relacionada à função das mitocôndrias nas células mononucleares do sangue periférico, enquanto Ridker et al¹¹⁹ conduziram uma análise conjunta de pacientes com alto risco de doença aterosclerótica que estavam recebendo estatinas e participaram de ensaios internacionais. Foi demonstrado que entre os pacientes que receberam

estatinas, a inflamação avaliada pela PCR de alta sensibilidade foi um preditor mais forte do risco de eventos cardiovasculares futuros e morte do que o colesterol avaliado pelo LDLC. Esses dados influenciam a escolha da terapia adjuvante, além da terapia com estatinas, e indicam que a combinação de terapias hipolipemiantes e anti-inflamatórias pode ser necessária para reduzir ainda mais o risco de aterosclerose.

Um ensaio imunorradiométrico sensível foi realizado para investigar a associação da PCR sérica com a taxa do primeiro evento cardíaco isquêmico maior. Houve uma relação não ajustada positiva e estatisticamente significativa entre os valores de PCR e a incidência de eventos de doença coronariana. Estes resultados confirmam a importância prognóstica da PCR para o risco de DCV, mostrando que a inflamação de baixo grau, e especialmente suas complicações trombo-oclusivas, estão envolvidas na patogênese da aterosclerose¹²⁰. Em uma revisão de estudos sobre a causa subjacente da aterosclerose, foi observado que a aterosclerose não foi inicialmente considerada uma doença inflamatória. Muitos autores posteriormente consideraram que se trata de uma condição inflamatória crônica de baixo grau. Existem agora evidências de que a formação de aterosclerose se assemelha mais às variantes clássicas da inflamação produtiva envolvendo vários vetores de resposta imune¹²¹.

Garcia-Arellano et al¹²² utilizaram o índice inflamatório dietético (IID) para avaliar o potencial inflamatório de nutrientes e alimentos no contexto do padrão alimentar, analisando prospectivamente a relação entre IID e DCV. Os resultados fornecem evidências prospectivas diretas de que uma dieta pró-inflamatória está associada a um maior risco de eventos cardiovasculares clínicos. Em estudo, Sandoo et al¹²³ mostraram que o risco clássico de DCV pode afetar mais a função endotelial do que os marcadores inflamatórios relacionados à doença na artrite reumatoide. Os fatores de risco clássicos de DCV e os medicamentos anti-TNF- α têm efeitos diferentes na função endotelial microvascular e macrovascular, revelando que estratégias combinadas de prevenção de DCV podem ser necessárias.

Micróglia são células imunológicas especializadas que constituem 5–10% de todas as células cerebrais e desempenham funções semelhantes aos macrófagos e outras células especializadas¹²⁴. Consiste em células macrófagas que residem no sistema nervoso central e têm a capacidade de migrar para todas as áreas do sistema nervoso central por meio do parênquima cerebral. Elas desenvolvem um fenótipo morfológico específico e ramificado conhecido como micróglia em repouso¹²⁵.

Muitas vias de sinalização permitem a comunicação com a macroglia, assim como com neurônios e células do sistema imunológico. As células micróglia são os sensores mais sensíveis da patologia cerebral, sendo são ativadas quando são detectados sinais de dano cerebral ou disfunção do sistema nervoso. Quando ativadas, têm a capacidade de liberar um grande número de substâncias que podem ser prejudiciais ou benéficas às células

vizinhas. Também são capazes de migrar para o local de dano, proliferação e fagocitose de células e compartimentos celulares¹²⁵.

Esses processos resultam na produção de citocinas pró-inflamatórias, sendo divididos em 2 etapas com tempos diferentes: a ativação de uma via neural aferente rápida e a propagação mais lenta da mensagem de citocinas no cérebro. É provável que isso sensibilize as estruturas cerebrais alvo para a produção e ação de citocinas, que se espalham dos órgãos periventriculares e do plexo coroide para o cérebro. A resposta imune inata periférica do cérebro é semelhante em muitos aspectos à resposta periférica. A diferença é que essa resposta cerebral não envolve a invasão de células imunes no parênquima e não é distorcida por danos nos tecidos no local da infecção¹²⁶.

Os macrófagos desempenham um papel funcional fundamental na patogênese de várias DCV, como aterosclerose e aneurismas da aorta. Seu acúmulo na parede vascular leva a uma resposta inflamatória local persistente caracterizada pela secreção de quimiocinas, citocinas e enzimas que degradam as proteínas da matriz¹²⁷. A minociclina, que inibe a ativação microglial, é promissora para o tratamento da depressão resistente ao tratamento – uma teoria foi testada por Hellmann-Regen et al¹²⁸. Nesse caso, 200 mg/d de minociclina foi adicionada ao tratamento antidepressivo durante 6 semanas. A minociclina foi bem tolerada, mas não melhor que um placebo na redução dos sintomas depressivos. Os resultados destacam a necessidade não atendida de abordagens terapêuticas e biomarcadores preditivos em transtornos depressivos resistentes a medicamentos.

Com o objetivo investigar o efeito do tratamento adjuvante com minociclina nos marcadores inflamatórios e de neurogênese no transtorno depressivo maior (TDM), Hasebe et al¹²⁹ coletaram amostras de soro para um ensaio clínico randomizado e controlado por placebo de 12 semanas de minociclina (200 mg/dia) em adultos com TDM para determinar alterações na interleucina-6 (IL-6), proteína de ligação a lipopolissacarídeos (LBP) e fator neurotrófico derivado do cérebro (BDNF). Não houve diferença entre os grupos de minociclina adjuvante ou placebo no início do estudo ou na 12ª semana nos níveis de IL-6, LBP ou BDNF. Os níveis mais elevados de IL-6 no início do estudo foram preditivos de maior melhoria clínica. Análises exploratórias constataram que uma mudança nos níveis de IL-6 estava associada a sintomas de ansiedade e qualidade de vida.

A barreira hematoencefálica (BHE), por sua vez, é uma espécie de ligação entre o plasma e o cérebro. Sua tarefa é impedir a entrada de componentes neurotóxicos do plasma, células sanguíneas e patógenos no cérebro e regular o transporte de moléculas de e para o sistema nervoso central (SNC), que mantém uma composição química estritamente controlada de todo o sistema nervoso e um ambiente que é necessário para o bom funcionamento dos neurônios^{130,131}.

O transporte BHE é seletivo. Algumas das substâncias transportadas também são citocinas, incluindo interleucina (IL)-1 α e IL-1 β , antagonista do

receptor de IL-1 (IL-1ra), IL-6, fator de necrose tumoral- α (TNF), fator inibitório de leucemia (LIF) e fator neurotrófico ciliado, além de adipocinas, que desempenham um papel importante na resposta fisiológica à inflamação e à neuro-regeneração. Considera-se que as citocinas estão associadas a doenças autoimunes, infecções, inflamação relacionada a traumas, isquemia, hemorragia, neurodegeneração e distúrbios genéticos e causam um impacto na fisiologia do cérebro, incluindo comportamento alimentar, sono, termorregulação, emoções e memória¹³². Citocinas como IL-1, IL-6, IL-10 e TNF-alfa também têm um papel importante nos processos inflamatórios subjacentes às doenças cardiovasculares¹³³.

Kruse et al¹³⁴ buscaram avaliar se a IL-8 prediz uma resposta depressiva à cetamina e se isso depende do sexo dos participantes. Os níveis plasmáticos de IL-8 foram analisados no início e no pós-tratamento. A alteração nos níveis de IL-8 desde o início até ao pós-tratamento diferiu significativamente por estado de resposta –definido como uma diminuição $\geq 50\%$ na escala de avaliação de depressão de Hamilton (HAM-D) por gênero. O aumento de IL-8 foi associado a uma diminuição na pontuação HAM-D em mulheres, enquanto o oposto foi encontrado em homens. Posteriormente, foi investigado se níveis mais elevados de IL-8 atenuavam o aumento do humor deprimido em resposta a um modelo experimental de depressão induzida por inflamação. Devido às associações epidemiológicas identificadas entre IL-6, fator de necrose tumoral (TNF)- α e depressão, os níveis dessas citocinas pró-inflamatórias também foram estudados como potenciais moderadores da resposta do humor deprimido às endotoxinas. Os resultados indicam que a IL-8 pode ser um agente biológico que reduz o risco de depressão relacionada à inflamação¹³⁴.

Para verificar se o nível de citocinas pró-inflamatórias no soro está correlacionado com o desenvolvimento de depressão pós-AVC, Yang et al¹³⁵ analisaram a concentração de citocinas pró-inflamatórias (IL-6, IL-18 e TNF-alfa) no soro de todos os pacientes no 1^o e 7^o dias após a admissão. A concentração sérica de IL-18 no dia 7 foi significativamente maior em pacientes com depressão pós-AVC do que em pacientes sem depressão pós-AVC, o que pode sugerir que a determinação sérica de IL-18 no 7^o dia após a admissão é capaz de prever o risco de depressão pós-AVC, tanto na fase aguda do AVC como 6 meses após o AVC.

4. IMPLICAÇÕES CLÍNICAS DO MECANISMO COMPARTILHADO

Ao encontrar mecanismos comuns de DCV e depressão, a prevenção do desenvolvimento de ambas as condições pode ser alcançada mais facilmente. Os mecanismos bioquímicos que causam e reduzem a inflamação são multifacetados e complexos, mas existem abordagens eficazes para manter os níveis de cortisol dentro dos limites normais e para gerir o estresse¹³⁶.

Uma estratégia para uma gestão eficaz do estresse, por exemplo, é adotar uma dieta anti-inflamatória para diminuir a inflamação. Com base em

diversas propriedades dos alimentos, uma dieta de baixa inflamação é geralmente caracterizada por maximizar a quantidade de alimentos anti-inflamatórios ingeridos e diminuir a ingestão de alimentos com propriedades pró-inflamatórias. Como também se acredita que o estilo de vida é um dos contribuintes mais significativos para a inflamação, um estilo de vida saudável também pode ajudar na prevenção da comorbidade dessas duas condições¹³⁶.

4.1 INTERVENÇÕES NUTRICIONAIS COM ALIMENTOS E SUPLEMENTOS ANTI-INFLAMATÓRIOS

Descobriu-se que vários alimentos e suplementos, incluindo ácidos graxos poli-insaturados ômega-3 (ω -3), coenzima Q10 (CoQ10), açafraão, pimenta preta e vitaminas antioxidantes suprimem a formação e o nível final de IL-6. Por exemplo, os ácidos graxos poli-insaturados ω -3, ácido docosaenoico (DHA) e ácido eicosapentaenoico (EPA), foram bem documentados para suprimir a formação de IL-6 e reduzir os níveis de PCR¹³⁷. Assim, vários estudos apoiam a hipótese de que a suplementação de uma dieta com ácidos graxos poli-insaturados ω -3, como DHA e EPA, pode atenuar a produção de IL-6^{136,137}. Os estudos também mostraram que os ácidos graxos ω -3, quando administrados em pacientes com DCV, reduzem significativamente os níveis de IL-6. Além disso, a suplementação antioxidante pode eliminar os radicais livres, como as espécies reativas de oxigênio, e assim reduzir a produção de IL-6 e PCR¹³⁶⁻¹³⁸.

4.2 PRÁTICAS DE RELAXAMENTO

A mudança do estilo de vida utilizando uma estratégia como a melhoria da gestão do estresse por meio de práticas mente-corpo, como ioga e meditação, pode ajudar a reduzir os níveis de IL-6. Essa intervenção merece atenção, pois a ioga, por exemplo, demonstrou reduzir significativamente os níveis de IL-6 em 41% dos participantes de um estudo comparando indivíduos que praticam e não praticam o método. Assim como a ioga, qualquer prática de relaxamento pode ser útil para reduzir os níveis de IL-6 e, conseqüentemente, o risco de depressão concomitante e DCV¹³⁹.

4.3 MEDICAMENTOS ANTI-INFLAMATÓRIOS ESPECÍFICOS

O anti-inflamatório canakinumabe, que tem como alvo a IL-1 β , mostrou resultados promissores na redução do risco de ataques cardíacos recorrentes e mortes associadas a DCV entre pacientes com altos níveis de inflamação. Essas descobertas também podem ter implicações como um novo tratamento para DCV com várias comorbidades de transtornos mentais, incluindo depressão, ansiedade, transtornos bipolares. Deve-se observar que o canakinumabe apresenta risco de infecção e que os pacientes devem ser cuidadosamente monitorados. Além disso, como é usado para tratar pacientes que já tiveram um ataque cardíaco e apresentam alto risco de eventos recorrentes, devido a níveis elevados de inflamação, é recomendável

que sejam realizados testes apropriados para detecção de inflamação e que o histórico médico seja considerado ao desenvolver um plano de tratamento. Embora essa descoberta possa revelar uma nova intervenção, são necessários mais estudos clínicos no futuro para confirmar os resultados para o tratamento de DCV comórbida em pacientes com depressão¹⁴⁰.

REFERÊNCIAS

1. You Y, Shou X, Zhang X, Fan S, Chai R, Xue W, et al. Psycho-cardiological disease: a bibliometric review from 2001 to 2021. *Front Cardiovasc Med.* 2022;9:890329.
2. Carney RM, Freedland KE. Depression and coronary heart disease. *Nat Rev Cardiol.* 2017;14(3):145–55.
3. Daniel M, Agewall S, Berglund F, Caidahl K, Collste O, Ekenbäck C, et al. Prevalence of anxiety and depression symptoms in patients with myocardial infarction with non-obstructive coronary arteries. *Am J Med.* 2018;131(9):1118–24.
4. Fox KAA, Metra M, Morais J, Atar D. The myth of “stable” coronary artery disease. *Nat Rev Cardiol.* 2020;17(1):9–21.
5. Harsanyi S, Kupcova I, Danisovic L, Klein M. Selected biomarkers of depression: what are the effects of cytokines and inflammation? *Int J Mol Sci.* 2022;24(1):578.
6. Zhang Y, Chen Y, Ma L. Depression and cardiovascular disease in elderly: current understanding. *J Clin Neurosci.* 2018;47:1–5.
7. Dickens C. Depression in people with coronary heart disease: prognostic significance and mechanisms. *Curr Cardiol Rep.* 2015;17(10):83.
8. Thombs BD, Bass EB, Ford DE, Stewart KJ, Tsilidis KK, Patel U, et al. Prevalence of depression in survivors of acute myocardial infarction. *J Gen Intern Med.* 2006;21(1):30–8.
9. Chen X, Zeng M, Chen C, Zhu D, Chen L, Jiang Z. Efficacy of psycho-cardiology therapy in patients with acute myocardial infarction complicated with mild anxiety and depression. *Front Cardiovasc Med.* 2022;9:1031255.
10. Jiang W, Velazquez EJ, Kuchibhatla M, Samad Z, Boyle SH, Kuhn C, et al. Effect of escitalopram on mental stress-induced myocardial ischemia: results of the remit trial. *JAMA.* 2013;309(20):2139–49.
11. Zambrano J, Celano CM, Januzzi JL, Massey CN, Chung WJ, Millstein RA, et al. Psychiatric and psychological interventions for depression in patients with heart disease: a scoping review. *J Am Heart Assoc.* 2020;9(22):e018686.
12. Yang Y, Huang T, Zhang H, Li X, Shi S, Tian X, et al. Formononetin improves cardiac function and depressive behaviours in myocardial infarction with depression by targeting gsk-3 β to regulate macrophage/microglial polarization. *Phytomedicine.* 2023;109:154602.
13. Qian Y, Chen L, Gao B, Ye X. Sestrin2 levels in patients with anxiety and depression myocardial infarction was up-regulated and suppressed

- inflammation and ferroptosis by Lkb1-mediated ampk activation. *Clin Exp Hypertens*. 2023;45(1):2205049.
14. Meng R, Yu C, Liu N, He M, Lv J, Guo Y, et al. Association of depression with all-cause and cardiovascular disease mortality among adults in China. *JAMA Netw Open*. 2020;3(2):e1921043.
15. Pivato CA, Chandiramani R, Petrovic M, Nicolas J, Spirito A, Cao D, et al. Depression and ischemic heart disease. *Int J Cardiol*. 2022;364:9–15.
16. Sbolli M, Fiuzat M, Cani D, O'Connor CM. Depression and heart failure: the lonely comorbidity. *Eur J Heart Fail*. 2020;22(11):2007–17.
17. Lippi G, Montagnana M, Favaloro EJ, Franchini M. Mental depression and cardiovascular disease: a multifaceted, bidirectional association. *Semin Thromb Hemost*. 2009;35(3):325–36.
18. Shang X, Peng W, Hill E, Szoeki C, He M, Zhang L. Incidence of medication-treated depression and anxiety associated with long-term cancer, cardiovascular disease, diabetes and osteoarthritis in community-dwelling women and men. *EClinicalMedicine*. 2019;15:23–32.
19. Zhang L, Bao Y, Tao S, Zhao Y, Liu M. The association between cardiovascular drugs and depression/anxiety in patients with cardiovascular disease: a meta-analysis. *Pharmacol Res*. 2022;175:106024.
20. Zhang Y, Li X, Chan VKY, Luo H, Chan SSM, Wong GHY, et al. Depression duration and risk of incident cardiovascular disease: a population-based six-year cohort study. *J Affect Disord*. 2022;305:188–95.
21. Shiga T. Depression and cardiovascular diseases. *J Cardiol*. 2023;81(5):485–90.
22. Li GH, Cheung CL, Chung AK, Cheung BM, Wong IC, Fok MLY, et al. Evaluation of bi-directional causal association between depression and cardiovascular diseases: a Mendelian randomization study. *Psychol Med*. 2022;52(9):1765–76.
23. Lichtman JH, Froelicher ES, Blumenthal JA, Carney RM, Doering LV, Frasure-Smith N, et al. Depression as a risk factor for poor prognosis among patients with acute coronary syndrome: systematic review and recommendations: a scientific statement from the American heart association. *Circulation*. 2014;129(12):1350–69.
24. Huffman JC, Smith FA, Blais MA, Beiser ME, Januzzi JL, Fricchione GL. Recognition and treatment of depression and anxiety in patients with acute myocardial infarction. *Am J Cardiol*. 2006;98(3):319–24.
25. Carney RM, Freedland KE, Steinmeyer BC, Rich MW. Symptoms that remain after depression treatment in patients with coronary heart disease. *J Psychosom Res*. 2023;165:111122.
26. Meijer A, Conradi HJ, Bos EH, Thombs BD, van Melle JP, de Jonge P. Prognostic association of depression following myocardial infarction with mortality and cardiovascular events: a meta-analysis of 25 years of research. *Gen Hosp Psychiatry*. 2011;33(3):203–16.

27. Knapen J, Vancampfort D, Moriën Y, Marchal Y. Exercise therapy improves both mental and physical health in patients with Major depression. *Disabil Rehabil.* 2015;37(16):1490–5.
28. Blatch Armon D, Buhayer A, Dobretz K, Meinlschmidt G, Battegay E. Clinical practice guidelines for cardiovascular disease: how is depression addressed? Protocol for a systematic review. *BMJ Open.* 2023;13(5):e071940.
29. Akosile W, Tiyatiye B, Colquhoun D, Young R. Management of depression in patients with coronary artery disease: a systematic review. *Asian J Psychiatr.* 2023;83:103534.
30. Carney RM, Freedland KE, Veith RC. Depression, the Autonomic Nervous System, and Coronary Heart Disease. *Psychosom Med.* 2005;67:S29–S33.
31. Surma S, Szyndler A, Narkiewicz K. Świadomośc wybranych czynników ryzyka chorób układu sercowo-naczyniowego w populacji młodych osób. *Choroby Serca i Naczyń.* 2017;14:186–193.
32. Lichtman JH, Froelicher ES, Blumenthal JA, Carney RM, Doering LV, Frasure-Smith N, et al. Depression as a Risk Factor for Poor Prognosis Among Patients with Acute Coronary Syndrome: Systematic Review and Recommendations: A scientific statement from the American Heart Association. *Circulation.* 2014;129:1350–1369.
33. Matthews SC, Nelesen RA, Dimsdale JE. Depressive Symptoms Are Associated with Increased Systemic Vascular Resistance to Stress. *Psychosom Med.* 2005;67:509–513.
34. 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. *J Am Coll Cardiol.* 2009;53:950–958.
35. Kimmel SE, Schelleman H, Berlin JA, Oslin DW, Weinstein RB, Kinman JL, et al. The effect of selective serotonin re-uptake inhibitors on the risk of myocardial infarction in a cohort of patients with depression. *Br J Clin Pharmacol.* 2011;72:514–517.
36. World Health Organization. [Internet]. Available from: https://www.who.int/health-topics/obesity#tab=tab_1.
37. Milaneschi Y, Simmons WK, Van Rossum EFC, Penninx BW. Depression and obesity: Evidence of shared biological mechanisms. *Mol Psychiatry.* 2019;24:18–33.
38. Atlantis E, Baker M. Obesity effects on depression: Systematic review of epidemiological studies. *Int J Obes.* 2008;32:881–891.
39. Garipey G, Nitka D, Schmitz N. The association between obesity and anxiety disorders in the population: A systematic review and meta-analysis. *Int J Obes.* 2010;34:407–419.
40. Jantaratnotai N, Mosikanon K, Lee Y, McIntyre RS. The interface of depression and obesity. *Obes Res Clin Pract.* 2017;11:1–10.
41. Puhl RM, Heuer CA. Obesity Stigma: Important Considerations for Public Health. *Am J Public Health.* 2010;100:1019–1028.

42. Wardle J, Steptoe A, Oliver G, Lipsey Z. Stress, dietary restraint and food intake. *J Psychosom Res.* 2000;48:195–202.
43. Hryhorczuk C, Sharma S, Fulton SE. Metabolic disturbances connecting obesity and depression. *Front Neurosci.* 2013;7:177.
44. Ma J, Xiao L. Obesity and Depression in US Women: Results from the 2005–2006 National Health and Nutritional Examination Survey. *Obesity.* 2010;18:347–353.
45. Anderson RJ, Freedland KE, Clouse RE, Lustman PJ. The Prevalence of Comorbid Depression in Adults with Diabetes. *Diabetes Care.* 2001;24:1069–1078.
46. Pagoto S, Schneider K, Appelhans BM, Curtin C, Hajduk A. Psychological Co-morbidities of Obesity. *Psychosomatics.* 2012;53:1–72.
47. Seravalle G, Grassi G. Obesity and hypertension. *Pharmacol Res.* 2017;122:1–7.
48. Whitlock G, Lewington S, Sherliker P, Clarke R, Emberson J, Halsey J, et al. Body-mass index and cause-specific mortality in 900,000 adults: Collaborative analyses of 57 prospective studies. *Lancet.* 2009;373:1083–1096.
49. Yusuf S, Hawken S, Ôunpuu S, Bautista L, Franzosi MG, Commerford P, et al. Obesity and the risk of myocardial infarction in 27 000 participants from 52 countries: A case-control study. *Lancet.* 2005;366:1640–1649.
50. Poirier P, Giles TD, Bray GA, Hong Y, Stern JS, Pi-Sunyer FX, et al. Obesity and Cardiovascular Disease: Pathophysiology, Evaluation, and Effect of Weight Loss: An update of the 1997 American Heart Association Scientific Statement on Obesity and Heart Disease from the Obesity Committee of the Council on Nutrition, Physical Activity, and Metabolism. *Circulation.* 2006;113:898–918.
51. Du F-M, Kuang H-Y, Duan B-H, Liu D-N, Yu X-Y. Effects of thyroid hormone and depression on common components of central obesity. *J Int Med Res.* 2019;47:3040–3049.
52. Fox CK, Gross AC, Rudser KD, Foy AM, Kelly AS. Depression, Anxiety, and Severity of Obesity in Adolescents: Is Emotional Eating the Link? *Clin Pediatr.* 2016;55:1120–1125.
53. Bastard JP, Maachi M, Lagathu C, Kim MJ, Caron M, Vidal H, et al. Recent advances in the relationship between obesity, inflammation, and insulin resistance. *Eur Cytokine Netw.* 2006;17:4–12.
54. Després J-P, Lemieux I. Abdominal obesity and metabolic syndrome. *Nature.* 2006;444:881–887.
55. Grundy SM. Obesity, Metabolic Syndrome, and Cardiovascular Disease. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004;89:2595–2600.
56. Csige I, Ujvárosy D, Szabó Z, Lóricz I, Paragh G, Harangi M, et al. The Impact of Obesity on the Cardiovascular System. *J Diabetes Res.* 2018;2018:3407306.

57. Piché M-E, Poirier P, Lemieux I, Després J-P. Overview of Epidemiology and Contribution of Obesity and Body Fat Distribution to Cardiovascular Disease: An Update. *Prog Cardiovasc Dis.* 2018;61:103–113.
58. Rogge BP, Cramariuc D, Lønnebakken MT, Gohlke-Bärwolf C, Chambers JB, Boman K, et al. Effect of overweight and obesity on cardiovascular events in asymptomatic aortic stenosis: A SEAS substudy (Simvastatin Ezetimibe in Aortic Stenosis). *J Am Coll Cardiol.* 2013;62:1683–1690.
59. Pagidipati NJ, Zheng Y, Green JB, McGuire DK, Mentz RJ, Shah S, et al. Association of obesity with cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and cardiovascular disease: Insights from TECOS. *Am Heart J.* 2020;219:47–57.
60. Daumit GL, Dalcin AT, Dickerson FB, Miller ER, Evins AE, Cather C, et al. Effect of a Comprehensive Cardiovascular Risk Reduction Intervention in Persons with Serious Mental Illness: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Netw Open.* 2020;3:e207247.
61. Faulconbridge LF, Driscoll CFB, Hopkins CM, Benforado BB, Bishop-Gilyard C, Carvajal R, et al. Combined Treatment for Obesity and Depression: A Pilot Study. *Obesity.* 2018;26:1144–1152.
62. 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;346:393–403.
63. Sjöström L, Lindroos A-K, Peltonen M, Torgerson J, Bouchard C, Carlsson B, et al. Lifestyle, Diabetes, and Cardiovascular Risk Factors 10 Years after Bariatric Surgery. *N Engl J Med.* 2004;351:2683–2693.
64. Lean ME, Leslie WS, Barnes AC, Brosnahan N, Thom G, McCombie L, et al. Primary care-led weight management for remission of type 2 diabetes (DiRECT): An open-label, cluster-randomised trial. *Lancet.* 2018;391:541–551.
65. Poirier P, Alpert MA, Fleisher LA, Thompson PD, Sugerman HJ, Burke LE, et al. Cardiovascular evaluation and management of severely obese patients undergoing surgery: A science advisory from the American Heart Association. *Circulation.* 2009;120:86–95.
66. World Health Organization. [Internet]. Available from: https://www.who.int/health-topics/physical-activity#tab=tab_1
67. Villella M, Villella A. Exercise and Cardiovascular Diseases. *Kidney Blood Press Res.* 2014;39:147–153.
68. Wang X, Li Y, Fan H. The associations between screen time-based sedentary behavior and depression: A systematic review and meta-analysis. *BMC Public Health.* 2019;19:1524.
69. Teychenne M, Ball K, Salmon J. Sedentary Behavior and Depression Among Adults: A Review. *Int J Behav Med.* 2010;17:246–254.
70. Vancampfort D, Stubbs B, Firth J, Van Damme T, Koyanagi A. Sedentary behavior and depressive symptoms among 67,077 adolescents aged 12–15 years from 30 low- and middle-income countries. *Int J Behav Nutr Phys Act.* 2018;15:73.

71. Lavie CJ, Ozemek C, Carbone S, Katzmarzyk PT, Blair SN. Sedentary Behavior, Exercise, and Cardiovascular Health. *Circ Res*. 2019;124:799–815.
72. Calcaterra V, Vandoni M, Rossi V, Berardo C, Grazi R, Cordaro E, et al. Use of Physical Activity and Exercise to Reduce Inflammation in Children and Adolescents with Obesity. *Int J Environ Res Public Health*. 2022;19:6908.
73. Cattadori G, Segurini C, Picozzi A, Padeletti L, Anzà C. Exercise and heart failure: An update. *ESC Heart Fail*. 2017;5:222–232.
74. Lapmanee S, Charoenphandhu J, Charoenphandhu N. Beneficial effects of fluoxetine, reboxetine, venlafaxine, and voluntary running exercise in stressed male rats with anxiety- and depression-like behaviors. *Behav Brain Res*. 2013;250:316–325.
75. Danielsson L, Papoulias I, Petersson E-L, Carlsson J, Waern M. Exercise or basic body awareness therapy as add-on treatment for major depression: A controlled study. *J Affect Disord*. 2014;168:98–106.
76. Schuch FB, Vancampfort D, Richards J, Rosenbaum S, Ward PB, Stubbs B. Exercise as a treatment for depression: A meta-analysis adjusting for publication bias. *J Psychiatr Res*. 2016;77:42–51.
77. Soucy I, Provencher M, Fortier M, McFadden T. Efficacy of guided self-help behavioural activation and physical activity for depression: A randomized controlled trial. *Cogn Behav Ther*. 2017;46:493–506.
78. Biswas A, Oh PI, Faulkner GE, Bajaj RR, Silver MA, Mitchell MS, et al. Sedentary time and its association with risk for disease incidence, mortality, and hospitalization in adults: A systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med*. 2015;162:123–132.
79. Thorp AA, Owen N, Neuhaus M, Dunstan DW. Sedentary Behaviors and Subsequent Health Outcomes in Adults: A Systematic Review of Longitudinal Studies, 1996–2011. *Am J Prev Med*. 2011;41:207–215.
80. Reed JL, Terada T, Cotie LM, Tulloch HE, Leenen FH, Mistura M, et al. The effects of high-intensity interval training, Nordic walking and moderate-to-
v
igorous intensity continuous training on functional capacity, depression and quality of life in patients with coronary artery disease enrolled in cardiac rehabilitation: A randomized controlled trial (CRX study). *Prog Cardiovasc Dis*. 2021;70:73–83.
81. Johansson P, Svensson E, Andersson G, Lundgren J. Trajectories and associations between depression and physical activity in patients with cardiovascular disease during participation in an internet-based cognitive behavioural therapy programme. *Eur J Cardiovasc Nurs*. 2020;20:124–131.
82. Peterson JC, Charlson ME, Wells MT, Altemus M. Depression, Coronary Artery Disease, and Physical Activity: How Much Exercise Is Enough? *Clin Ther*. 2014;36:1518–1530.
83. World Health Organization. [Internet]. Available from: https://www.who.int/health-topics/diabetes#tab=tab_1
84. Roy T, Lloyd CE. Epidemiology of depression and diabetes: A systematic review. *J Affect Disord*. 2012;142:S8–S21.

85. Strain, W.D.; Paldanius, P.M. Diabetes, cardiovascular disease and the microcirculation. *Cardiovasc. Diabetol.* 2018, 17, 57.
86. Vos T, Allen C, Arora M, Barber RM, Bhutta ZA, Brown A, et al. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 310 diseases and injuries, 1990–2015: A systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. *Lancet.* 2016;388:1545–1602.
87. Sartorius N. Depression and diabetes. *Dialog-Clin Neurosci.* 2018;20:47–52.
88. Ali S, Stone MA, Peters JL, Davies MJ, Khunti K. The prevalence of comorbid depression in adults with Type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis. *Diabet Med.* 2006;23:1165–1173.
89. Nouwen A, Winkley K, Twisk J, Lloyd CE, Peyrot M, Ismail K, et al. Type 2 diabetes mellitus as a risk factor for the onset of depression: A systematic review and meta-analysis. *Diabetologia.* 2010;53:2480–2486.
90. Black CN, Bot M, Scheffer PG, Cuijpers P, Penninx BW. Is depression associated with increased oxidative stress? A systematic review and meta-analysis. *Psychoneuroendocrinology.* 2015;51:164–175.
91. Fisher L, Skaff MM, Mullan JT, Arian P, Mohr D, Masharani U, et al. Clinical depression versus distress among patients with type 2 diabetes: Not just a question of semantics. *Diabetes Care.* 2007;30:542–548.
92. Gonzalez JS, Peyrot M, McCarl LA, Collins EM, Serpa L, Mimiaga MJ, et al. Depression and Diabetes Treatment Nonadherence: A Meta-Analysis. *Diabetes Care.* 2008;31:2398–2403.
93. Fisher L, Gonzalez JS, Polonsky WH. The confusing tale of depression and distress in patients with diabetes: A call for greater clarity and precision. *Diabet Med.* 2014;31:764–772.
94. Lustman PJ, Clouse RE, Nix BD, Freedland KE, Rubin EH, McGill JB, et al. Sertraline for prevention of depression recurrence in diabetes mellitus: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Arch Gen Psychiatry.* 2006;63:521–529.
95. Lustman PJ, Anderson RJ, Freedland KE, de Groot M, Carney RM, Clouse RE. Depression and poor glycemic control: A meta-analytic review of the literature. *Diabetes Care.* 2000;23:934–942.
96. Knol MJ, Twisk JWR, Beekman ATF, Heine RJ, Snoek FJ, Pouwer F. Depression as a risk factor for the onset of type 2 diabetes mellitus. A meta-analysis. *Diabetologia.* 2006;49:837–845.
97. Joseph JJ, Golden SH. Cortisol dysregulation: The bidirectional link between stress, depression, and type 2 diabetes mellitus. *Ann N Y Acad Sci.* 2017;1391:20–34.
98. The Emerging Risk Factors Collaboration, Sarwar N, Gao P, Seshasai SR, Gobin R, Kaptoge S, 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.
99. Haffner SM, Lehto S, Rönnemaa T, Pyörälä K, Laakso M. Mortality from Coronary Heart Disease in Subjects with Type 2 Diabetes and in Nondiabetic

- Subjects with and without Prior Myocardial Infarction. *N Engl J Med.* 1998;339:229–234.
100. Brownlee M. The Pathobiology of Diabetic Complications: A unifying mechanism. *Diabetes.* 2005;54:1615–1625.
101. Beckman JA, Creager MA, Libby P. Diabetes and atherosclerosis: Epidemiology, pathophysiology, and management. *JAMA.* 2002;287:2570–2581.
102. Rutter MK, Meigs JB, Sullivan LM, D’agostino RB, Wilson PW. Insulin Resistance, the Metabolic Syndrome, and Incident Cardiovascular Events in the Framingham Offspring Study. *Diabetes.* 2005;54:3252–3257.
103. Laakso M. Cardiovascular disease in type 2 diabetes: Challenge for treatment and prevention. *J Intern Med.* 2001;249:225–235.
104. Jia G, Hill MA, Sowers J.R. Diabetic Cardiomyopathy: An Update of Mechanisms Contributing to This Clinical Entity. *Circ Res.* 2018;122:624–638.
105. Patti G, Cavallari I, Andreotti F, Calabrò P, Cirillo P, Denas G, et al. Prevention of atherothrombotic events in patients with diabetes mellitus: From antithrombotic therapies to new-generation glucose-lowering drugs. *Nat Rev Cardiol.* 2018;16:113–130.
106. Morrish NJ, Wang S-L, Stevens LK, Fuller JH, Keen H. Mortality and causes of death in the WHO multinational study of vascular disease in diabetes. *Diabetologia.* 2001;44(Suppl. 2):S14–S21.
107. American Diabetes Association. 5. Facilitating Behavior Change and Well-being to Improve Health Outcomes: Standards of Medical Care in Diabetes—2021. *Diabetes Care.* 2021;44(Suppl. 1):S53–S72.
108. Grundy SM, Benjamin IJ, Burke GL, Chait A, Eckel RH, Howard BV, et al. Diabetes and Cardiovascular Disease: A statement for healthcare professionals from the American Heart Association. *Circulation.* 1999;100:1134–1146.
109. Beurel E, Toups M, Nemeroff CB. The Bidirectional Relationship of Depression and Inflammation: Double Trouble. *Neuron.* 2020;107:234–256.
110. Soysal P, Arik F, Smith L, Jackson SE, Isik AT. Inflammation, Frailty and Cardiovascular Disease. *Adv Exp Med Biol.* 2020;1216:55–64.
111. Singh N, Baby D, Rajguru JP, Patil PB, Thakkannavar SS, Pujari VB. Inflammation and cancer. *Ann Afr Med.* 2019;18:121–126.
112. Liu CS, Adibfar A, Herrmann N, Gallagher D, Lanctôt KL. Evidence for Inflammation-Associated Depression. *Curr Top Behav Neurosci.* 2017;31:3–30.
113. Gałeczki P. Teoria zapalna depresji—Podstawowe fakty. *Psychiatria.* 2012;9:68–75.
114. Moludi J, Khedmatgozar H, Nachvak SM, Abdollahzad H, Moradinazar M, Tabaei AS. The effects of co-administration of probiotics and prebiotics on chronic inflammation, and depression symptoms in patients with coronary artery diseases: A randomized clinical trial. *Nutr Neurosci.* 2022;25:1659–1668.

115. Kiecolt-Glaser JK, Wilson SJ, Bailey ML, Andridge R, Peng J, Jaremka LM, et al. Marital distress, depression, and a leaky gut: Translocation of bacterial endotoxin as a pathway to inflammation. *Psychoneuroendocrinology*. 2018;98:52–60.
116. Vaccarino V, Johnson BD, Sheps DS, Reis SE, Kelsey SF, Bittner V, et al. National Heart, Lung, and Blood Institute. Depression, inflammation, and incident cardiovascular disease in women with suspected coronary ischemia: The National Heart, Lung, and Blood Institute-sponsored WISE study. *J Am Coll Cardiol*. 2007;50:2044–2050.
117. Smykiewicz P, Segiet A, Keag M, Z' era T. Proinflammatory cytokines and ageing of the cardiovascular-renal system. *Mech Ageing Dev*. 2018;175:35–45.
118. Zhou B, Wang DD-H, Qiu Y, Airhart S, Liu Y, Stempien-Otero A, et al. Boosting NAD level suppresses inflammatory activation of PBMCs in heart failure. *J Clin Invest*. 2020;130:6054–6063.
119. Ridker PM, Bhatt DL, Pradhan AD, Glynn RJ, MacFadyen JG, Nissen SE; PROMINENT, REDUCE-IT, and STRENGTH Investigators. Inflammation and cholesterol as predictors of cardiovascular events among patients receiving statin therapy: A collaborative analysis of three randomised trials. *Lancet*. 2023;401:1293–1301.
120. Koenig W, Sund M, Fröhlich M, Fischer H-G, Löwel H, Döring A, et al. C-Reactive protein, a sensitive marker of inflammation, predicts future risk of coronary heart disease in initially healthy middle-aged men: Results from the MONICA (Monitoring Trends and Determinants in Cardiovascular Disease) Augsburg Cohort Study, 1984 to 1992. *Circulation*. 1999;99:237–242.
121. Gusev E, Sarapultsev A. Atherosclerosis and Inflammation: Insights from the Theory of General Pathological Processes. *Int J Mol Sci*. 2023;24:7910.
122. Garcia-Arellano A, Ramallal R, Ruiz-Canela M, Salas-Salvadó J, Corella D, Shivappa N, et al. Dietary Inflammatory Index and Incidence of Cardiovascular Disease in the PREDIMED Study. *Nutrients*. 2015;7:4124–4138.
123. Sandoo A, Kitas GD, Carroll D, van Zanten JJV. The role of inflammation and cardiovascular disease risk on microvascular and macrovascular endothelial function in patients with rheumatoid arthritis: A cross-sectional and longitudinal study. *Arthritis Res Ther*. 2012;14:R117.
124. Maes M, Galecki P, Chang YS, Berk M. A review on the oxidative and nitrosative stress (O&NS) pathways in major depression and their possible contribution to the (neuro)degenerative processes in that illness. *Prog Neuro-Psychopharmacol Biol Psychiatry*. 2011;35:676–692.
125. Gałecki P, Gałecka E, Maes M, Chamielec M, Orzechowska A, Bobińska K, et al. The expression of genes encoding for COX-2, MPO, iNOS, and sPLA2-IIA in patients with recurrent depressive disorder. *J Affect Disord*. 2012;138:360–366.
126. Kim SU, de Vellis J. Microglia in health and disease. *J Neurosci Res*. 2005;81:302–313.

127. Khoury MK, Yang H, Liu B. Macrophage Biology in Cardiovascular Diseases. *Arter Thromb Vasc Biol.* 2021;41:e77–e81.
128. Hellmann-Regen J, Clemens V, Grözinger M, Kornhuber J, Reif A, Prvulovic D, et al. Effect of Minocycline on Depressive Symptoms in Patients with Treatment-Resistant Depression: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Netw Open.* 2022;5:e2230367.
129. Hasebe K, Mohebbi M, Gray L, Walker AJ, Bortolaschi CC, Turner A, et al. Exploring interleukin-6, lipopolysaccharide-binding protein and brain-derived neurotrophic factor following 12 weeks of adjunctive minocycline treatment for depression. *Acta Neuropsychiatr.* 2021;34:220–227.
130. Dantzer R, O'Connor JC, Freund GG, Johnson RW, Kelley KW. From inflammation to sickness and depression: When the immune system subjugates the brain. *Nat Rev Neurosci.* 2008;9:46–56.
131. Sweeney MD, Zhao Z, Montagne A, Nelson AR, Zlokovic BV. Blood-Brain Barrier: From Physiology to Disease and Back. *Physiol Rev.* 2019;99:21–78.
132. Blińewska-Kowalska K, Szewczyk B, Gałęcka M, Su K-P, Maes M, Szemraj J, et al. Is Interleukin 17 (IL-17) Expression A Common Point in the Pathogenesis of Depression and Obesity? *J Clin Med.* 2020;9:4018.
133. Liberale L, Ministrini S, Carbone F, Camici GG, Montecucco F. Cytokines as therapeutic targets for cardio- and cerebrovascular diseases. *Basic Res Cardiol.* 2021;116:23.
134. Kruse JL, Vasavada MM, Olmstead R, Hellemann G, Wade B, Breen EC, et al. Depression treatment response to ketamine: Sex-specific role of interleukin-8, but not other inflammatory markers. *Transl Psychiatry.* 2021;11:167.
135. Yang L, Zhang Z, Sun D, Xu Z, Zhang X, Li L. The serum interleukin-18 is a potential marker for development of post-stroke depression. *Neurol Res.* 2010;32:340–346.
136. Bersch-Ferreira ÂC, Sampaio GR, Gehringer MO, Ross-Fernandes MB, Kovacs C, Alves R, et al. Association between polyunsaturated fatty acids and inflammatory markers in patients in secondary prevention of cardiovascular disease. *Nutrition.* 2017;37:30–36.
137. Khalfoun B, Thibault F, Watier H, Bardos P, Lebranchu Y. Docosahexaenoic and eicosapentaenoic acids inhibit in vitro human endothelial cell production of interleukin-6. *Adv Exp Med Biol.* 1997;400B:589–597.
138. Zhang J, Wang C, Li L, Man Q, Meng L, Song P, et al. Dietary inclusion of salmon, herring and pompano as oily fish reduces CVD risk markers in dyslipidaemic middle-aged and elderly Chinese women. *Br J Nutrition.* 2012;108:1455–1465.
139. Kiecolt-Glaser JK, Christian L, Preston H, Houts CR, Malarkey WB, Emery CF, et al. Stress, inflammation, and yoga practice. *Psychosom Med.* 2010;72:113–121.

140. Ridker PM, Everett BM, Thuren T, MacFadyen JG, Chang WH, Ballantyne C, et al. Anti-inflammatory therapy with canakinumab for atherosclerotic disease. *N Engl J Med.* 2017;377:1119–1131.

CAPÍTULO 26

MECANISMOS FISIOPATOLÓGICOS, AVALIAÇÃO CLÍNICA E ABORDAGENS TERAPÊUTICAS DA SÍNCOPE

Ana Raquel Okusu;
Everton Rafael Barbosa da Silva;
Hemerson Casado Gama;
Joelson Freitas Leite;
Magda de Souza Barbeiro Pedrosa;
Marco Rodrigo Sáber;
Michelle Moura de Sousa;
Paula Cristiana Calamita Quiroga;
Ubiraci Santiago Mariano Junior.

RESUMO

A síncope, uma síndrome clínica caracterizada pela perda transitória de consciência devido à hipoperfusão cerebral global, continua a representar um desafio diagnóstico e terapêutico na prática médica. Apesar de sua prevalência relativamente alta, estimada em até 40% da população em algum momento da vida, a síncope muitas vezes permanece subdiagnosticada e subtratada. Existem diversas causas subjacentes, incluindo distúrbios cardiovasculares, neurológicos, metabólicos e psicogênicos. A avaliação clínica minuciosa, incluindo história detalhada, exame físico e testes diagnósticos apropriados, é fundamental para identificar a etiologia subjacente e orientar o manejo adequado. As diretrizes atuais destacam a importância de uma abordagem sistemática para a avaliação da síncope, incluindo a estratificação de risco para determinar a necessidade de investigações adicionais e a tomada de decisão sobre o manejo subsequente. Testes diagnósticos como o eletrocardiograma, monitoramento cardíaco ambulatorial, teste de inclinação e exames de imagem podem ser úteis na avaliação, especialmente em casos de etiologia cardíaca suspeita. O tratamento da síncope depende da causa subjacente e pode incluir medidas gerais como hidratação, modificação do estilo de vida e medicamentos específicos para as condições identificadas. Em casos selecionados, intervenções invasivas como marcapassos cardíacos, desfibriladores implantáveis ou procedimentos de ablação podem ser considerados. Além disso, avanços recentes em tecnologias de monitoramento remoto e inteligência artificial oferecem novas oportunidades para a detecção e estratificação de risco de síncope. No entanto, é importante reconhecer que a avaliação e o manejo da síncope continuam a evoluir à medida que novas

evidências emergem e as abordagens diagnósticas e terapêuticas são aprimoradas.

Palavras-chave: Síncope vasovagal. Síncope cardíaca. Teste de Inclinação. Hipotensão ortostática. Monitorização ambulatorial

1. CENÁRIO GERAL

A síncope é definida como perda transitória de consciência (TLOC), devido à hipoperfusão cerebral, caracterizada por início rápido, curta duração e recuperação espontânea completa. Um diagnóstico correto de síncope requer uma compreensão dos principais indícios clínicos, fisiopatologia e padrões epidemiológicos subjacentes, e um esforço cooperativo multidisciplinar. A síncope é, na realidade, uma das muitas causas da TLOC e, antes que a determinação da causa possa ser obtida, é importante verificar se a síncope realmente ocorreu ou se o período de inconsciência foi devido a uma das muitas outras condições dentro do espectro maior de TLOC, como epilepsia, traumatismo cranioencefálico ou ataques psicogênicos^{1,2}.

A síncope é um sintoma que traz a possibilidade de resultados muito graves, incluindo complicações cardiovasculares e mortalidade, sendo essa última normalmente uma consequência de doença cardíaca. Por isso, é necessária uma abordagem de estratificação de risco sempre e onde quer que seja encontrada³. Profissionais de saúde que atendem pacientes com suspeita de síncope devem ser capazes de realizar a investigação inicial e a estratificação de risco, se apropriado. As diretrizes da da European Society of Cardiology (ESC)¹ e do American College of Cardiology/American Heart Association Heart Rhythm Society (ACC/AHA/HRS)⁴ destacam a importância da abordagem ao paciente, com a ESC definindo a avaliação inicial como histórico, exame físico, aferição da pressão arterial (PA) deitada e em pé como essenciais².

As apresentações mais significativas ocorrerão na emergência, estimulando o foco nessa área. No entanto, a abordagem na emergência tem pertinência para todos os outros locais de apresentação. As primeiras tentativas de distinção entre pacientes com síncope cardiovascular e outros com síncope reflexa são um ponto de partida apropriado. O trabalho começou no final dos anos 1980 e 1990 e foi revisado⁵.

As diretrizes europeias e americanas foram divididas entre as dos médicos do pronto-socorro – cuja ênfase está na realização de um diagnóstico rápido e preciso, a fim de colocar o paciente no melhor ambiente de atendimento disponível, seja como paciente internado ou ambulatorial – e as dos cardiologistas, com a finalidade de fazer um diagnóstico completo e tratar o paciente. Essas duas abordagens são potencialmente compatíveis, mas na prática não são tão fáceis de coordenar. O resultado foi que nenhuma das regras e pontuações de avaliação da síncope foi satisfatória e algumas falharam quando colocadas em prática^{1,4}.

2. PRINCIPAIS MECANISMOS DA SÍNCOPE

No final da década de 1990, a síncope era definida como qualquer forma de perda temporária de consciência, promovendo confusão com ataques isquêmicos transitórios, hipoglicemia e crises epiléticas. As primeiras diretrizes sobre síncope separaram o amplo grupo de perda transitória de consciência (TLOC) da entidade mais restrita de síncope, definida como uma queda na pressão arterial sistêmica (PA) levando à hipoperfusão cerebral global^{6,7}.

Como a PA sistêmica depende do débito cardíaco, do produto da frequência cardíaca (FC), do volume sistólico e da resistência periférica total, uma queda em qualquer um deles pode causar síncope. A baixa FC pode resultar de bradicardia reflexa ou bradiarritmia, enquanto o baixo volume sistólico pode ser devido à redução do retorno venoso, por exemplo, depleção de volume, acúmulo venoso e taquiarritmia ou doenças cardíacas estruturais¹.

A baixa resistência periférica, por sua vez, pode resultar do comprometimento do controle simpático da vasoconstrição, causando, por exemplo, hipotensão ortostática na posição ortostática⁸. Paralelamente a uma definição mais precisa de síncope proposta em 2001, no reflexo vasovagal, a fase hipotensiva inicial já estava ganhando interesse como algo distinto da fase bradicárdica posterior, e um novo tipo disautônômico de reflexo vasovagal foi proposto na versão revisada da classificação VASIS⁹.

3. EPIDEMIOLOGIA

A síncope é extremamente comum, afetando aproximadamente um terço a metade da população em geral durante a vida, a maioria devido à síncope vasovagal (SVV)¹. Entre 1 a 3% de todas as entradas no serviço de urgência são decorrentes da síncope¹⁰. O prognóstico da SVV é benigno, mas lesões ocorrem em mais de 30% dos casos, com lesões graves relatadas em cerca de 14% dos pacientes, particularmente em idade avançada e com síncope recorrente^{11,12}. Além disso, a SVV frequentemente causa sofrimento psicológico, prejuízo na qualidade de vida e restrição de atividades, aspectos que merecem a atenção no momento do atendimento^{13,14}.

4. POR QUE E QUEM TRATAR?

A síncope é um problema clínico e social – principalmente em pacientes idosos –, pois, na maioria dos casos, é mais grave do que em pessoas mais jovens e tem impacto significativo na autonomia funcional e no prognóstico dos indivíduos. Evitar lesões graves devido a quedas sincopais, como fraturas e hemorragias intracranianas, é um dos objetivos mais importantes do tratamento. O risco de lesões é maior em pacientes com episódios recorrentes e quando os sintomas de alerta estão ausentes ou são muito curtos, impedindo o paciente de realizar qualquer medida para evitar uma queda e suas consequências adversas¹.

Em uma análise conjunta de 16 estudos de pacientes que buscaram avaliação especializada para um episódio de síncope, a taxa média ponderada de lesões foi de 35% (variação de 12% a 71%); enquanto a taxa de lesões graves, como fraturas e/ou concussão e/ou internação hospitalar e tratamento cirúrgico, foi de 10% (variação de 3% a 53%)¹. Num estudo de coorte, adultos hospitalizados pela primeira síncope tiveram um risco 80% maior de lesões relacionadas com quedas no ano seguinte à alta. O risco aumentou acentuadamente com o avanço da idade a partir dos 70 anos, com 46% das quedas causando fraturas e 7% resultando em traumatismos cranianos graves¹⁵. As quedas em pacientes idosos frequentemente resultam em fraturas ou outras lesões graves que levam à hospitalização, declínio funcional e internação em lares de idosos, com piores resultados funcionais naqueles com incapacidade pré-queda^{16,17}.

Em adultos idosos com demência, Ungar et al¹⁸ relataram qualquer lesão em 48,6% e lesões graves em 14,6% por síncope e quedas. A síncope também pode ter efeitos prejudiciais na qualidade de vida, que afetam principalmente pacientes com síncope muito frequentes ou imprevisíveis¹⁴. Estima-se que o impacto da síncope na qualidade de vida seja comparável ao das doenças crônicas, como artrite, dor lombar e as perturbações depressivas, em termos de prejuízo psicossocial^{14,19}. Na realidade, a síncope também pode causar perturbações nas atividades escolares e laborais, com os pacientes com síncope apresentando um risco duas vezes maior de rescisão do emprego em comparação com a população trabalhadora em geral²⁰.

Em relação aos pacientes mais idosos, a restrição de atividades devido ao medo de cair pode levar à dependência e ao isolamento social, afetando assim o bem-estar e a qualidade de vida desses indivíduos. A restrição de mobilidade pode ser o início de um círculo vicioso que leva a uma síndrome de imobilidade com atrofia muscular, descondicionamento e falta de equilíbrio, contribuindo assim para o declínio funcional e quedas futuras^{21,22}. As quedas podem ser uma causa indireta de mortalidade. Por exemplo, aproximadamente 20% das fraturas de quadril levam à morte em 6 meses²³.

5. PRIMEIRO PASSO DO TRATAMENTO: HÁ SÍNCOPE CARDÍACA?

5.1 SÍNCOPE CARDÍACA

Síncope cardíaca geralmente corresponde tanto a causas cardíacas específicas quanto distúrbios dos grandes vasos, como embolia pulmonar. Os dois grupos principais são arritmia e doenças cardíacas estruturais. Uma arritmia diz respeito a um ritmo anormal dos batimentos cardíacos, consistindo em batimentos irregulares, batimentos muito rápidos (taquicardia) e batimentos muito lentos (bradicardia). As arritmias podem ser permanentes ou paroxísticas. A síncope na arritmia, na maioria dos casos, resulta de um início súbito de arritmia, levando a uma diminuição abrupta do

débito cardíaco e, portanto, da pressão arterial. Na arritmia bradicárdica, a baixa FC causa queda no débito cardíaco. Bradicardia com FC abaixo de 30 bpm por 15–30s causam síncope com mais frequência do que taquiarritmias¹.

Na taquicardia, há muito pouco tempo para encher o coração na diástole, de modo que a volume sistólico (VS) cai vertiginosamente, mais do que é explicado pela alta FC. As arritmias, muitas vezes, ocorrem sem um gatilho reconhecível, embora algumas se manifestem durante o exercício. As arritmias geralmente acontecem independentemente da postura. Clinicamente, isso é importante – as formas de síncope que dependem principalmente de anomalias não cardíacas da PA tendem a ocorrer mais rapidamente em pé, e sentar-se ou deitar-se ajuda a preveni-la. Mas se a circulação parar completamente, ela ocorre independentemente da postura. Isso explica por que a síncope na posição supina é um sinal de perigo para a síncope cardíaca¹.

As doenças cardíacas estruturais se referem-se a doenças cardíacas, além das doenças coronárias, de natureza mecânica, incluindo doenças valvares, defeitos de septo e cardiomiopatia. A doença cardíaca estrutural prejudica a eficiência mecânica do coração, o que se torna mais problemático quando há uma discrepância entre as demandas por um alto débito cardíaco e a falha em administrá-lo. Isso ajuda a explicar por que a síncope relacionada ao exercício é um sinal de perigo cardíaco^{2,24,25}.

Porém, se o baixo débito cardíaco fosse o único mecanismo, seria de esperar que os pacientes experimentassem uma incapacidade lenta de realizar trabalho físico. Em vez disso, o histórico típico é um LOC repentino com pouco ou nenhum aviso. A explicação para este último padrão pode ser uma suscetibilidade para responder à hipotensão com síncope, de modo que o mecanismo na síncope cardíaca estrutural pode, na realidade, ser parcialmente síncope reflexa^{2,24,25}.

Em muitos casos, a síncope cardíaca se manifesta muito rapidamente, resultando nos mesmos sinais clínicos que no IC completo súbito na síncope reflexa. Os pacientes podem ter apenas alguns segundos de consciência de um problema antes de perderem a consciência. Mas a situação pode ser mais complicada quando a ação de bombeamento não é totalmente perdida, de modo que o débito cardíaco diminui, mas não é nulo^{2,24,25}.

5.2 MORTE CARDÍACA SÚBITA

O termo síncope convulsiva é usado para indicar uma percepção de alta gravidade de síncope e sugere a presença de espasmos mioclônicos. Porém, os espasmos dos braços não ocorreram mais frequentemente com hipoperfusão cerebral grave, ou seja, achatamento do EEG, e sem esse achatamento. Por isso, não há evidências de que a presença de espasmos mioclônicos na síncope indique hipoperfusão grave. Mas, a síncope arritmica pode durar muito mais tempo do que a

síncope induzida por inclinação, sendo possível que a síncope duradoura cause sinais neurológicos que não são observados durante o tilt table test (TTT)²⁶.

Aparentemente, não existem relatos sobre os sinais clínicos de uma síncope tão prolongada. As comunicações pessoais de médicos familiarizados com a reanimação em salas de emergência ou na terapia intensiva não sugerem que a recuperação da paralisação cardíaca de longa duração seja acompanhada por movimentos anormais significativos. Em contraste, os movimentos parecem então estar completamente ausentes²⁶.

Existem observações recentes de morte cardíaca súbita, sendo em um relatório mencionado que os seis jogadores observados tinham os olhos bem abertos, com olhar fixo e pupilas fixas. Isso levou os autores a concluir que um LOC inesperado e repentino em um atleta em ação e um olhar fixo eram características-chave da morte súbita cardíaca²⁷. Como esses sinais não diferem daqueles da SVV grave induzida por inclinação, considera-se que eles de fato apontam para isquemia cerebral grave, independentemente da causa. É a ocorrência destes sinais em relação ao exercício que é a característica reveladora que deve levantar a suspeita de uma causa potencialmente mortal²⁶. A maioria dos casos observados de morte cardíaca súbita durante a prática esportiva não ocorreu durante ação intensiva, mas logo após ou durante ação não intensiva. Portanto, não se pode presumir com segurança que a síncope logo após a cessação do exercício seja causada por SVV ou hipotensão ortostática^{28,29}.

6. SEGUNDA ETAPA: DIAGNÓSTICO E TERAPIA DA SÍNCOPE NÃO CARDÍACA

A síncope reflexa – mediada neuralmente – e a hipotensão ortostática são as causas mais frequentes de perda transitória de consciência quando a síncope cardíaca é descartada. Causas não sincopais de perda de consciência real ou aparente, que podem ser diagnosticadas incorretamente como síncope, incluindo quedas inexplicáveis, epilepsia, pseudossíncope psicogênica e outras causas raras, devem ser excluídas na avaliação inicial. Tradicionalmente, a síncope reflexa e a hipotensão ortostática são classificadas pela sua etiologia e apresentação clínica¹.

Devido aos recentes avanços tecnológicos, a capacidade de realizar um diagnóstico com base na documentação de eventos espontâneos aumentou. Isso resultou numa nova classificação de síncope baseada no mecanismo subjacente. Cada forma clínica pode causar síncope por mecanismos diferentes. Os testes de diagnóstico têm como objetivo registrar a correlação causal entre o mecanismo subjacente e a síncope. A eficácia da terapia é amplamente determinada pelo mecanismo da síncope e não pela sua etiologia ou apresentação clínica³⁰.

O mecanismo dominante da síncope deve ser cuidadosamente avaliado e atribuído ao fenótipo hipotensivo ou bradicárdico, sendo a escolha da terapia – contrariar a hipotensão ou bradicardia – dependendo do fenótipo

determinado. Um fenótipo hipotensivo dominante típico é o da síncope devido à hipotensão ortostática clássica e um fenótipo bradicárdico dominante típico é o da síncope decorrente do bloqueio atrioventricular (AV) idiopático paroxístico de adenosina baixa³⁰.

Em muitos outros casos, o mecanismo final é frequentemente uma combinação de hipotensão e bradicardia, embora de magnitude variável, e a terapia deve ter como objetivo neutralizar ambos os mecanismos. Por exemplo, em pacientes com hipotensão ortostática tardia, quando ocorre síncope, muitas vezes está presente uma bradicardia reflexa vagal, desencadeada pela própria hipotensão ortostática, tornando a distinção entre hipotensão reflexa e ortostática de alguma forma arbitrária. Por outro lado, alguns pacientes – com ECG apresentando uma longa pausa assistólica no momento de uma síncope espontânea – apresentam recorrência sincopal, apesar da estimulação cardíaca^{31,32}.

Nesses casos, a síncope ocorre devido a um reflexo vasodepressor associado que pode ser identificado pelo teste de inclinação. Uma taquicardia sinusal compensatória, por sua vez, pode estar presente durante a fase pré-sincopal da síncope reflexa e na síndrome de taquicardia ortostática postural^{31,32}.

7. ABORDAGEM BASEADA EM MECANISMO PARA DIAGNÓSTICO DE SÍNCOPE

O papel central do fenótipo da síncope no diagnóstico envolve a importância crescente da pressão arterial ambulatorial e do monitoramento de ECG, e da síncope com baixo teor de adenosina como uma entidade clínica emergente. Identificar o fenótipo da síncope representa o primeiro passo para uma prevenção eficaz, pois ele revela qual mecanismo hemodinâmico deve ser abordado nas intervenções terapêuticas. Assim, é necessária uma investigação baseada em mecanismos, visando registrar a correlação da síncope com hipotensão e/ou bradicardia¹.

7.1 FENÓTIPO HIPOTENSIVO

A suscetibilidade hipotensiva que leva à síncope do fenótipo hipotensivo geralmente se apresenta em pacientes com hipotensão persistente ou episódica, incluindo hipotensão ortostática e pós-prandial³³. A hipotensão persistente pode ser constitucional ou relacionada a medicamentos. A hipotensão constitucional é uma condição crônica caracterizada por pressão arterial (PA) inadequadamente baixa na ausência de doenças subjacentes ou causas específicas. É definido pela Organização Mundial da Saúde (OMS) como PA sistólica <100 mm Hg em mulheres e <110 mm Hg em homens, enquanto alguns autores sugerem considerar o percentil 5 da PA ambulatorial como o limite inferior do normal^{34,35}.

Nesses pacientes, a própria PA baixa é qualificada como uma doença, com sintomas recorrentes prejudicando a qualidade de vida. A prevalência chega a 4% na população geral, com taxas mais elevadas no

sexo feminino^{36,37}. A hipotensão persistente relacionada a medicamentos é caracterizada por valores de PA continuamente abaixo da meta recomendada em pacientes que recebem medicamentos hipotensores³³. Ocorre mais frequentemente em pacientes hipertensos – principalmente naqueles que recebem tratamento anti-hipertensivo intensivo –, o que tem maior probabilidade de resultar em complicações relacionadas à hipotensão^{38,39}. Também pode derivar de medicamentos não cardiovasculares com efeitos hipotensores⁴⁰.

A hipotensão relacionada ao medicamento não pode ser determinada usando um ponto de corte ou uma definição. Ela ocorre quando as consequências desfavoráveis da hipotensão prevalecem sobre as vantagens cardiovasculares da redução da PA. Por isso, é possível considerar que as metas de PA recomendadas correspondem ao melhor equilíbrio entre risco hipotensivo e cardiovascular, ou seja, valores de PA que apresentam o risco cumulativo mínimo de eventos adversos cardiovasculares e hipotensivos⁴¹. Esses valores de PA não são uniformes na população em geral, mas variam muito dependendo da idade e do estado de fragilidade. Na realidade, o envelhecimento e a fragilidade estão associados a um risco aumentado de hipotensão, síncope e quedas, o que afeta gravemente a autonomia funcional e a sobrevivência⁴²⁻⁴⁴.

Paralelamente, o valor prognóstico da hipertensão parece diminuir ou mesmo reverter com a idade, aumentando assim a relação risco/benefício da redução da PA^{45,46}. A hipotensão relacionada com o medicamento deve, portanto, ser definida em conformidade, utilizando valores de corte personalizados com base nos riscos hipotensivos e cardiovasculares individuais⁴¹. O diagnóstico de hipotensão persistente – seja ela constitucional ou relacionada a medicamentos – pode ser obtido usando PA repetidas no consultório ou MAPA⁴⁷. O MAPA pode ser especialmente útil em pacientes que apresentam PA de consultório dentro da faixa normal, como o efeito do avental branco que pode dificultar a detecção de PA baixa^{47,48}.

Além disso, o MAPA fornece níveis de PA ao longo de 24 horas, permitindo a detecção de hipotensão episódica, quedas profundas da PA no contexto da PA média normal, sendo reconhecido como ferramenta diagnóstica de síncope, com achados de hipotensão persistente e episódica. Também pode revelar hipotensão ortostática, pós-prandial e pós-exercício⁴⁹⁻⁵¹, ou episódios hipotensivos após administração de medicamentos, como pode ser observado em pacientes com doença de Parkinson recebendo medicamentos dopaminérgicos⁵⁰.

Outro benefício do MAPA é o auxílio na identificação da suscetibilidade hipotensiva na síncope reflexa. Dados indicam que um ou mais episódios de PA sistólica diurna <90 mm Hg no MAPA permitem um diagnóstico de suscetibilidade hipotensiva na síncope reflexa com especificidade de 91% e sensibilidade de 32%⁵². Por isso, ele tem um papel importante no diagnóstico da síncope, sendo de baixo custo e fácil execução. Considerando sua tolerabilidade em idosos, mesmo com comprometimento

cognitivo, é provável que o MAPA aumente de valor no diagnóstico de síncope⁵³.

Embora as vias de diagnóstico da síncope se expandam com novos recursos, instrumentos bem conhecidos, como o teste de posição ativa e o teste de inclinação (TT), ainda são utilizados⁵⁴. O teste de posição ativa pode identificar hipotensão episódica, mostrando hipotensão ortostática, que é extremamente comum na síncope inexplicada. A hipotensão ortostática também pode ser diagnosticada durante a TT, o que é particularmente útil para a identificação das formas inicial e tardia, sendo essa última capaz de anunciar a hipotensão ortostática clássica como uma manifestação prodrômica de disfunção autonômica⁵⁵.

O TT na reprodução da síncope registra com precisão a hemodinâmica subjacente, que constitui o alvo do tratamento. O diagnóstico do fenótipo hipotensivo é obtido durante a TT se a síncope for reproduzida com vasodepressão ou respostas mistas, o que sugere hipotensão como mecanismo dominante da síncope. O TT provou ter um alto rendimento diagnóstico do fenótipo hipotensivo, enquanto a massagem do seio carotídeo (MSC) pode ter um papel mais limitado. Em um estudo envolvendo 3.293 pacientes com mais de 40 anos de idade, submetidos à avaliação autonômica por suspeita de síncope reflexa, a prevalência do fenótipo hipotensivo durante TT e MSC foi de 53% e 1%, respectivamente. 98% dos pacientes com fenótipo hipotenso nenhum tipo foi identificado por TT, enquanto 2% tinham TT e MSC positivo⁵⁶.

Esses dados reafirmam o papel central do TT no diagnóstico baseado em mecanismo de síncope não cardíaca, principalmente em relação à detecção de suscetibilidade à hipotensão³³. O valor diagnóstico do TT se torna ainda mais evidente com o envelhecimento, quando o diagnóstico de síncope é mais desafiador, devido às frequentes manifestações atípicas, como amnésia retrógrada e quedas inexplicáveis. Os encaminhamentos de pacientes para TT tendem a aumentar com o avanço da idade, paralelamente a um aumento nas apresentações atípicas que tornam mais difícil o diagnóstico apenas com base na história clínica⁵⁴.

7.2 FENÓTIPO BRADICÁRDICO

A síncope não cardíaca com fenótipo bradicárdico é diagnosticada se for registrada assistolia >3 segundos durante a síncope, indicando assim suscetibilidade reflexa cardioinibitória³³. A assistolia é comumente uma parada sinusal ou bloqueio atrioventricular (AV) que não está relacionado a distúrbios de condução cardíaca, mas é reflexo^{57,58}. O diagnóstico pode ser obtido usando MSC, TT e monitoramento prolongado de ECG¹. Uma resposta positiva cardioinibitória indicando um fenótipo bradicárdico está presente em 10% dos pacientes submetidos a TT, com uma prevalência diminuindo com a idade de 18% em indivíduos com menos de 50 anos para 3% em pacientes mais velhos com mais de 80 anos³³.

Entre os pacientes submetidos à MSC, a prevalência do fenótipo bradicárdico –síndrome do seio carotídeo cardioinibitório – chega a 8%. Quando realizada nos mesmos pacientes, a MSC identifica cerca de 60% dos pacientes com fenótipo bradicárdico, enquanto 37% podem ser identificados pelo TT e 3% apresentam resposta cardioinibitória positiva em ambos os testes⁵⁶. Considerando a sobreposição mínima entre TT e MSC, é possível afirmar que ambos os testes são relevantes para o diagnóstico do fenótipo bradicárdico. Portanto, o TT e a MSC são complementares no diagnóstico, sendo necessários para uma investigação completa dos mecanismos da síncope para direcionar as intervenções terapêuticas. Se tanto o TT como a MSC forem negativos, a monitorização prolongada do ECG utilizando o gravador de loop implantável (ILR) pode contribuir para o diagnóstico baseado no mecanismo e para a identificação do fenótipo bradicárdico que mostra assistolia durante a síncope espontânea⁵⁹.

Na última década, uma nova entidade clínica foi definida no contexto de síncope não cardíaca com fenótipo bradicárdico a partir de monitorização eletrocardiográfica prolongada. Síncope com pródromo ausente ou muito curto foi observada em pacientes sem doença cardíaca – ECG e ecocardiograma normais – e foi associada a bloqueio AV idiopático de início súbito ou parada sinusal^{60,61}. Outra característica clínica comum são níveis muito baixos de adenosina plasmática ($\leq 0,36$ mmol/l), um derivado de purina com efeitos cardiovasculares. Os receptores de adenosina A1 de alta afinidade estão localizados no nó AV e em menor quantidade no nó sinusal, onde medeiam a bradicardia⁶⁰⁻⁶².

Quando a adenosina plasmática está baixa, um grande número de receptores A1 de alta afinidade está disponível para ligação devido à regulação positiva, e uma liberação transitória de adenosina pode ser suficiente para bloquear a condução nos nódulos AV e sinusais, fornecendo uma explicação para um bloqueio AV súbito ou parada sinusal. Assim, foi levantada a hipótese de que a adenosina plasmática baixa desempenha um papel importante na patogênese da síncope sem pródromos com coração normal e eletrocardiograma normal. A síncope com baixa adenosina é considerada um subtipo adicional do fenótipo bradicárdico⁶².

8. MÉTODOS DE TRATAMENTO DA SÍNCOPE

8.1 FENÓTIPO HIPOTENSIVO

Juntamente com medidas de estilo de vida que visam reduzir a suscetibilidade hipotensiva, deve ser realizada uma revisão e otimização da medicação em todos os pacientes com síncope com fenótipo hipotensivo¹. Medicamentos com potenciais efeitos hipotensores devem ser revistos e suas indicações reavaliadas para avaliar a redução ou retirada da dose. Estudos forneceram dados sobre a associação entre PA e eventos adversos mediados por hipotensão, o que pode orientar o manejo da PA na suscetibilidade hipotensiva^{63,64}. Por isso, os alvos da PA sistólica de 130-140 mm Hg podem

ser recomendados em pacientes hipertensos com suscetibilidade hipotensiva, uma vez que se espera que um tratamento mais intensivo aumente substancialmente o risco de síncope hipotensiva⁴¹.

PA's sistólicas de até 160 mm Hg podem ser toleradas em idosos com fragilidade ou incapacidade grave – uma população vulnerável na qual o risco de queda é extremamente alto e os benefícios da redução da PA permanecem duvidosos⁴⁶. Em pacientes com controle excessivo da PA, a prescrição deve se basear mais em inibidores da ECA e receptores de angiotensina antagonistas⁴⁰. A prescrição de medicamentos anti-hipertensivos não parece aumentar a mortalidade e os riscos cardiovasculares e pode ser realizada com segurança se o controle da PA for considerado muito intensivo⁶⁵.

Em pacientes com hipotensão constitucional ou PA normal não tratada, deve-se prestar atenção aos medicamentos psicoativos potencialmente hipotensores, incluindo os com efeitos vasodilatadores mediados por α , como antipsicóticos, trazodona, antidepressivos tricíclicos e benzodiazepínicos, que foram relatados como prejudiciais à resposta ortostática da PA em indivíduos mais velhos e descondicionados⁴⁰. A otimização da medicação deve ter como objetivo atingir a menor dose eficaz, e o uso de formulações de liberação prolongada ou doses fracionadas deve ser considerado para minimizar os efeitos hipotensores. Em pacientes com hiperplasia prostática, os α -bloqueadores só devem ser prescritos na presença de sintomas sugestivos de obstrução do fluxo vesical, e moléculas urosseletivas, como a silodosina, devem ser preferencialmente utilizadas, dado seu baixo impacto na PA^{40,66}.

8.1.1 Terapias farmacológicas

Apesar dos tratamentos não farmacológicos, alguns pacientes ainda podem se queixar de síncope grave e recorrente, levando a alto risco de lesões e baixa qualidade de vida. Eles podem se beneficiar de terapias farmacológicas para contrabalançar a suscetibilidade hipotensiva. O agonista α_1 midodrina é uma opção disponível em pacientes com fenótipo hipotensivo. A midodrina aumenta a PA em pacientes com hipotensão constitucional e demonstrou efeitos positivos nos sintomas, devido à hipotensão ortostática neurogênica e síncope reflexa recorrente⁶⁷⁻⁶⁹.

O estudo Prevention of Syncope Trial (POST)⁷⁷ destacou o valor da midodrina na síncope reflexa ao avaliar pacientes com síncope reflexa gravemente sintomática e encontrar uma redução de 40% no risco relativo de recorrência usando cerca de 10 mg 3/dia em comparação com placebo. Os eventos adversos foram modestos e equilibrados nos dois grupos de estudo. A midodrina pareceu mais eficaz com PA sistólica basal >120 mm Hg. O medicamento, no entanto, é contraindicado em pacientes com hipertensão, insuficiência cardíaca, retenção urinária e glaucoma. A meia-vida curta pode limitar a adesão a longo prazo. Como alternativa, o mineralocorticoide

sintético fludrocortisona pode proporcionar benefícios no fenótipo hipotensivo⁴⁰.

Dados do estudo POST 2⁷¹ demonstraram que a fludrocortisona (0,2 mg/dia) reduz as recorrências de síncope em 49% em pacientes jovens com síncope vasovagal, com benefícios significativamente maiores com PA sistólica basal mais baixa (<110 mm Hg) e síncope com frequência mais alta (>8 episódios/ano). Além disso, a fludrocortisona pode melhorar a PA ortostática em pacientes com hipotensão ortostática neurogênica, embora as evidências nesse contexto clínico não sejam consistentes^{72,73}. Os efeitos colaterais incluem hipocalemia, hipertensão supina e sobrecarga de volume, solicitando cautela em pacientes com insuficiência cardíaca e disfunção renal⁴⁰. Descobriu-se que o pró-fármaco noradrenalina droxidopa melhora a PA em pé e a tolerância ortostática em pacientes com hipotensão ortostática neurogênica, reduzindo os sintomas na vida diária⁷⁴⁻⁷⁶. Porém, as evidências que apoiam a droxidopa são moderadas e a eficácia a longo prazo permanece obscura⁷⁶.

Pesquisas recentes forneceram dados promissores sobre a atomoxetina, um inibidor seletivo do transportador de norepinefrina, que potencializa o impulso adrenérgico para o coração e pode ajudar a aumentar a frequência cardíaca, manter o débito cardíaco e a PA durante o estresse ortostático. Foi demonstrado que a atomoxetina reduz o risco de síncope induzida por TT, atenuando a bradicardia reflexa e prevenindo a progressão da pré-síncope para síncope^{77,78}. Em um ensaio duplo-cego controlado por placebo, a atomoxetina reduziu significativamente o risco de (pré) síncope e prolongou a sobrevivência livre de pré-síncope na síncope vasovagal, com maior benefício em participantes com PA sistólica <110 mm Hg⁷⁹.

As terapias farmacológicas são direcionadas principalmente a pacientes que não estão recebendo medicamentos hipotensores se os sintomas graves persistirem apesar da adesão às medidas de estilo de vida. Uma abordagem farmacológica também pode ser considerada em pacientes com hipotensão relacionada a medicamentos, caso sejam considerados necessários medicamentos hipotensores, por exemplo, em pacientes com doença de Parkinson recebendo levodopa. Em ambos os casos, o tratamento farmacológico não deve ter como objetivo atingir valores pré-definidos de PA, mas sim melhorar os sintomas e a qualidade de vida⁴⁰. Como as evidências disponíveis sobre a terapia medicamentosa ocorrem principalmente em adultos jovens, estudos futuros devem esclarecer a segurança e a eficácia das estratégias farmacológicas em pacientes idosos³³.

8.2 FENÓTIPO BRADICÁRDICO

Nas últimas décadas, ensaios clínicos randomizados forneceram evidências da eficácia da estimulação cardíaca em pacientes com cardiomiopatia predominante registrada por TT, CSM ou ILR, mostrando um risco significativamente menor de recorrência de síncope com estimulação³³. O estudo SPAIN⁸⁰ confirmou que a estimulação reduz os eventos de síncope

e o tempo até a primeira recorrência em pacientes com síncope induzida por TT cardioinibitória. Os resultados do ensaio multicêntrico randomizado BIOSyc⁸¹ controlado por placebo reforçaram essa constatação, mostrando um risco significativamente menor de recorrência de (pré)síncope em pacientes com TT positivo cardioinibitório, recebendo estimulação de câmara dupla com estimulação de circuito fechado em comparação com estimulação off.

Com base nessas evidências, as diretrizes da ESC atualizaram a recomendação de estimulação na síncope reflexa de IIb para I. É preciso compreender que a estimulação cardíaca nem sempre é necessária, mas apenas indicada em pacientes com idade menos de 40 anos afetados por síncope grave, recorrente e imprevisível – ou seja, muitas vezes sem pródromo – associada a um alto risco de lesões. Atualmente, não há evidências que apoiem a estimulação em pacientes com menos de 40 anos que apresentam sintomas graves. Os pacientes indicados para estimulação podem ser identificados por uma via diagnóstica de múltiplas etapas, incluindo CSM, TT e ILR, conforme orientado pelas diretrizes da ESC⁸².

Os efeitos benéficos da estimulação estão relacionados ao papel da FC na cascata hemodinâmica da síncope. A estimulação pode prevenir a redução da FC no início da cardioinibição se o sensor for ideal. Um aumento na FC combaterá a bradicardia e a assistolia e limitará as quedas da PA. Muito depende do ajuste fino do sensor às necessidades individuais. Pacientes com suscetibilidade hipotensiva podem estar em risco de recorrências de síncope após estimulação, devido à persistência da vasodepressão. A síncope ocorre após estimulação em aproximadamente 15 a 20% dos pacientes, devido à coexistência de fenótipos bradicárdicos e hipotensivos^{81,83,84}.

São necessárias intervenções de tratamento específicas contra a suscetibilidade hipotensiva, além da estimulação, para minimizar o risco de recorrência. O TT tem um papel fundamental na seleção dos pacientes para estimulação cardíaca. A assistolia na TT é altamente específica para síncope reflexa e preditiva de assistolia em síncope espontânea documentada por ILR^{85,86}. Quando ocorre assistolia induzida por TT em um paciente com síncope recorrente com menos de 40 anos de idade, a estimulação é indicada. O TT também é útil para identificar a suscetibilidade hipotensiva, que acarreta maiores riscos de recorrências de síncope após estimulação. Em uma meta-análise envolvendo 201 pacientes com síncope assistólica documentada por ILR, os benefícios da estimulação cardíaca foram maiores em pacientes com TT negativo, enquanto um TT positivo previu independentemente a recorrência da síncope após a estimulação³².

Resultados semelhantes foram relatados na síndrome do seio carotídeo cardioinibitório⁸⁷. A gravação de vídeo durante o TT esclareceu ainda mais as recorrências em pacientes com fenótipo bradicárdico. Saal et al⁸⁸ observaram que aproximadamente 33% dos pacientes com síncope induzida por TT assistólica apresentam cardioinibição tardia, ocorrendo

menos de 3 segundos antes da perda de consciência, o que pode limitar ou impedir a eficácia do marcapasso contra a recorrência da síncope.

8.2.1 Teofilina

Estudos defendem a teofilina como um tratamento promissor em pacientes com síncope de adenosina baixa, considerada uma alternativa potencial à estimulação cardíaca. A teofilina é um antagonista não seletivo do receptor de adenosina, que compete com a adenosina pela ligação ao receptor. Em pacientes com síncope de adenosina baixa, a teofilina pode prevenir a ativação do receptor A1 com subsequente bradicardia quando a adenosina plasmática aumenta. Além disso, a teofilina antagoniza os receptores A2 da adenosina, mediando a vasodilatação, oferecendo oposição à vasodepressão reflexa. Efeitos colaterais menores, incluindo palpitações, dor de cabeça, insônia e queixas gastrointestinais podem limitar a tolerabilidade⁸⁹.

Dados preliminares de um pequeno grupo de pacientes com níveis baixos de adenosina e síncope assistólica mostraram boas respostas à teofilina (400-600 mg duas vezes ao dia), visando uma faixa plasmática terapêutica de 12-18 µg/ml⁶¹. Além disso, em pequeno estudo de pacientes com síncope com baixo teor de adenosina, foi observada uma redução significativa da carga de síncope e assistolia durante a terapia com teofilina em comparação com nenhum tratamento. O papel terapêutico da teofilina ainda não foi definido⁸⁹.

8.2.2 Cardioneuroablação

A cardioneuroablação (CNA) é um procedimento eletrofisiológico endocárdico para ablação de fibras parassimpáticas eferentes pós-ganglionares epicárdicas, que induz denervação parassimpática parcial dos seios da face e dos nódulos AV⁹⁰⁻⁹². Ela reduz o impulso vagal para o coração, que medeia a cardioinibição reflexa. Foi introduzido em 2005 por JC Pachon⁹². Dados preliminares de séries de casos e estudos observacionais indicam denervação vagal bem-sucedida e benefício na carga de síncope⁹²⁻⁹⁵. As evidências disponíveis sobre a CNA, no entanto, são muito limitadas e persistem incertezas sobre a metodologia e as consequências a longo prazo da desnervação. Não existem ensaios clínicos randomizados. Por isso, o uso do CNA atualmente é experimental e requer mais evidências^{33,96}.

9. FUTURO DA AVALIAÇÃO DA SÍNCOPE E ESTRATIFICAÇÃO DE RISCO

9.1 BIOMARCADORES

O papel dos biomarcadores cardíacos na triagem da síncope cardíaca ainda está sob investigação. Biomarcadores que refletem lesão miocárdica, como troponina cardíaca, insuficiência cardíaca, como peptídeos natriuréticos tipo B, e outras diferentes vias neuroendócrinas possivelmente envolvidas na fisiopatologia da síncope cardíaca, como peptídeo natriurético

tipo pró-A midregional (MRproANP), proendotelina 1 C-terminal, copeptina e proadrenomedulina midregional, foram propostas para a compreensão dos mecanismos subjacentes, diagnóstico e adaptação da terapia da síncope cardíaca, mas com resultados controversos⁹⁷⁻¹⁰⁰.

No estudo multicêntrico BASEL IX⁹⁷, a precisão diagnóstica do MRproANP para síncope cardíaca foi alta e forneceu valor diagnóstico significativo em relação ao julgamento clínico e à pontuação EGSYS entre pacientes não selecionados com síncope atendidos na emergência. Um algoritmo baseado na combinação de MRproANP e julgamento clínico produziu uma sensibilidade de 99% e um valor preditivo negativo de 99% para exclusão precoce de síncope cardíaca.

Dados adicionais do estudo BASEL IX¹⁰¹ verificaram que as concentrações séricas de BNP, NT-proBNP, hs-cTnT e hs-cTnI foram maiores na síncope cardíaca e produziram precisão moderada a alta para o diagnóstico de síncope cardíaca. A acurácia prognóstica de BNP, NT-proBNP, hs-cTnI e hs-cTnT para MACE foi moderada a boa, superior aos escores ROSE, OESIL e SFSR, mas significativamente menor que CSRS. Esses últimos superaram os biomarcadores cardíacos sozinhos e combinados com outras ferramentas de previsão de resultados.

Em outra coorte multicêntrica baseada em eletrocardiograma, os níveis séricos de NT-proBNP – embora geralmente muito mais altos entre pacientes de eletrocardiograma com síncope que tiveram um evento adverso grave em 30 dias – não melhoraram a precisão prognóstica da Canadian Syncope Risk Score (CSRS)¹⁰². Consequentemente, são necessárias mais pesquisas para determinar como os biomarcadores cardíacos e outros devem ser incorporados em um algoritmo de estratificação de risco e para entender se isso levará a uma prestação de cuidados de saúde de síncope mais eficiente e econômica¹⁰³.

9.2 TESTE GENÉTICO

Estudos de histórico familiar, estudos de gêmeos, estudos de associação genômica ampla e estudos de duplicação de genes indicam loci no genoma que se associam à síncope reflexa, embora genes e proteínas precisos permaneçam indeterminados^{104,105}. A compreensão genética que sustenta a suscetibilidade hipotensiva, a síncope reflexa e as síndromes de intolerância ortostática está em uma fase inicial, com muito ainda a ser explorado e, portanto, não pode ser aplicada em estratificação de risco^{103,106}.

Em relação às doenças arritmogênicas hereditárias, a disponibilidade de informações genéticas pode ser usada para fins diagnósticos e para orientar a estratificação de risco em algumas doenças, como a síndrome do QT longo, cardiomiopatia lamina A/C, taquicardia ventricular polimórfica catecolaminérgica, doença progressiva do sistema de condução cardíaca e cardiomiopatia arritmogênica¹⁰⁷⁻¹¹⁰.

9.3 INTELIGÊNCIA ARTIFICIAL PARA O GERENCIAMENTO DA SÍNCOPE

A pesquisa em inteligência artificial (IA) está aumentando rapidamente na medicina clínica. As intervenções baseadas em IA podem igualar ou até mesmo superar as habilidades dos médicos em modelagem preditiva, devido à capacidade de processar múltiplas variáveis simultaneamente em grandes conjuntos de dados por algoritmos de aprendizado de máquina adequadamente treinados e validados¹¹¹. As soluções de IA demonstraram potencial para melhorar o atendimento ao paciente, reduzir a frequência de eventos adversos, diminuir a taxa de internação hospitalar e os custos de tratamentos inadequados e hospitalização, garantindo em geral um uso mais eficaz dos recursos^{111,112}.

Existem oportunidades para implementar com sucesso ferramentas de previsão alternativas, baseadas em redes neurais artificiais, que podem ser aproveitadas para melhorar a estratificação de risco de pacientes com síncope no pronto-socorro. As redes neurais podem superar os modelos clássicos, pois se adaptam à amostra de dados inicial, apresentando maior generalização. Atualmente, poucos estudos analisaram a aplicação de ferramentas de IA para a detecção de síncope e previsão de risco, apesar dos resultados preliminares encorajadores. Falavigna et al¹¹⁴ desenvolveram um modelo inovador de RNA prevendo hospitalização com uma sensibilidade de 100% e uma especificidade de 79% e superando as pontuações OESIL e SFSR em uma coorte de 1.844 indivíduos apresentando síncope no pronto-socorro, dando início a uma nova era para soluções que buscam personalizar e melhorar a estratificação de risco de pacientes com síncope.

Com base nos mesmos dados utilizados para derivar e validar o CSRS, Grant et al¹¹⁵ produziram quatro modelos de ML concorrentes para prever eventos adversos graves em 30 dias após a disposição do pronto-socorro e observaram que a modelagem de algoritmos de aprendizado de máquina correspondia ao desempenho preditivo do CSRS, embora usasse menos preditores.

Técnicas de processamento de linguagem natural (PNL) também foram usadas para identificar episódios de síncope em registros médicos de pronto-socorro com alta sensibilidade e valor preditivo positivo aceitável, resultando em uma redução de 96% do tempo de trabalho necessário para identificação manual. As técnicas de PNL podem ser aproveitadas no futuro para coletar dados adequados para análises em larga escala e para construir modelos preditivos robustos e precisos baseados em IA para apoiar a tomada de decisões clínicas¹¹⁶.

Foi demonstrado que o ECG habilitado para IA adquirido durante o ritmo sinusal normal identifica indivíduos com alta probabilidade de fibrilação atrial usando uma rede neural convolucional e assinaturas ocultas de estado de doença por algoritmos de redes neurais profundas não supervisionadas^{117,118}. Da mesma forma, as características da forma do complexo QRS previram a ocorrência de fibrilação ventricular com alta precisão usando uma rede neural artificial¹¹⁹.

REFERÊNCIAS

1. Brignole M, Moya A, de Lange FJ, Deharo JC, Elliott PM, Fanciulli A, et al. 2018 ESC guidelines for the diagnosis and management of syncope. *Eur Heart J*. 2018;39(21):1883–1948.
2. van Dijk JG, Thijs RD, Benditt DG, Wieling W. A guide to disorders causing transient loss of consciousness: focus on syncope. *Nat Rev Neurol*. 2009;5(8):438–448.
3. Yasa E, Ricci F, Magnusson M, Sutton R, Gallina S, Caterina R, et al. Cardiovascular risk after hospitalisation for unexplained syncope and orthostatic hypotension. *Heart*. 2018;104(6):487–493.
4. Shen WK, Sheldon RS, Benditt DG, Cohen MI, Forman DE, Goldberger ZD, et al. 2017 ACC/AHA/HRS guideline for the evaluation and management of patients with syncope: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association task force on clinical practice guidelines and the Heart Rhythm Society. *Circulation*. 2017;136(5):e60–e122.
5. Sutton R, Brignole M, Benditt DG. Key challenges in the current management of syncope. *Nat Rev Cardiol*. 2012;9(10):590–598.
6. Brignole M, Alboni P, Benditt D, Bergfeldt L, Blanc JJ, Bloch Thomsen PE et al. Task force on syncope, European Society of Cardiology. Part 1. The initial evaluation of patients with syncope. *Europace* 2001;3:253–60.
7. Brignole M, Alboni P, Benditt D, Bergfeldt L, Blanc JJ, Bloch Thomsen PE et al. Task force on syncope, European Society of Cardiology. Part 2. Diagnostic tests and treatment: summary of recommendations. *Europace* 2001;3:261–8.
8. Ricci F, De Caterina R, Fedorowski A. Orthostatic hypotension: epidemiology, prognosis, and treatment. *J Am Coll Cardiol* 2015;66:848–60.
9. Brignole M, Menozzi C, Del Rosso A, Costa S, Gaggioli G, Bottoni N et al. New classification of haemodynamics of vasovagal syncope: beyond the VASIS classification: analysis of the pre-syncope phase of the tilt test without and with nitroglycerin challenge. *Europace* 2000;2:66–76.
10. Solbiati M, Casazza G, Dipaola F, Rusconi AM, Cernuschi G, Barbic F et al. Syncope recurrence and mortality: a systematic review. *Europace* 2014;17:300–8.
11. Jorge JG, Pournazari P, Raj SR, Maxey C, Sheldon RS. Frequency of injuries associated with syncope in the prevention of syncope trials. *Europace* 2020;22:1896–903.
12. Jorge JG, Raj SR, Teixeira PS, Teixeira JA, Sheldon RS. Likelihood of injury due to vasovagal syncope: a systematic review and meta-analysis. *Europace* 2021;23:1092–9.

13. Ng J, Sheldon RS, Ritchie D, Raj V, Raj SR. Reduced quality of life and greater psychological distress in vasovagal syncope patients compared to healthy individuals. *Pacing Clin Electrophysiol* 2019;42:180–8.
14. van Dijk N, Sprangers MA, Colman N, Boer KR, Wieling W, Linzer M. Clinical factors associated with quality of life in patients with transient loss of consciousness. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2006;17:998–1003.
15. Numé A-K, Carlson N, Gerds TA, et al. Risk of post-discharge fall-related injuries among adult patients with syncope: a nationwide cohort study. *PLoS One* 2018;13:e0206936.
16. Gill TM, Murphy TE, Gahbauer EA, et al. Association of injurious falls with disability outcomes and nursing home admissions in community-living older persons. *Am J Epidemiol* 2013;178:418–25.
17. Gill TM, Murphy TE, Gahbauer EA, et al. The course of disability before and after a serious fall injury. *JAMA Intern Med* 2013;173:1780–6.
18. Ungar A, Mussi C, Ceccofiglio A, et al. Etiology of syncope and unexplained falls in elderly adults with dementia: syncope and dementia (SYD) study. *J Am Geriatr Soc* 2016;64:1567–73.
19. Linzer M, Pontinen M, Gold DT, et al. Impairment of physical and psychosocial function in recurrent syncope. *J Clin Epidemiol* 1991;44:1037–43.
20. Numé A-K, Kragholm K, Carlson N, et al. Syncope and its impact on occupational accidents and employment: a Danish nationwide retrospective cohort study. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2017;10:e003202.
21. Arfken CL, Lach HW, Birge SJ, et al. The prevalence and correlates of fear of falling in elderly persons living in the community. *Am J Public Health* 1994;84:565–70.
22. Scheffer AC, Schuurmans MJ, van Dijk N, et al. Fear of falling: measurement strategy, prevalence, risk factors and consequences among older persons. *Age Ageing* 2008;37:19–24.
23. Yoshida S. A global report on falls prevention, epidemiology of falls. Ageing and Life Course, Family and Community Health, World Health Organization (WHO), 2007.
24. Sutton R, Brignole M. Twenty-eight years of research permit reinterpretation of tilt-testing: hypotensive susceptibility rather than diagnosis. *Eur Heart J*. 2014;35:2211–2.
25. Van Lieshout JJ, Wieling W, Karemaker JM, Secher NH. Syncope, cerebral perfusion, and oxygenation. *J Appl Physiol*. 2003;94:833–48.

26. Van Dijk JG, Thijs RD, van Zwet E, Tannemaat MR, van Niekerk J, Benditt DG, et al. The semiology of tilt-induced reflex syncope in relation to electroencephalographic changes. *Brain*. 2014;137:576–585.
27. Panhuyzen-Goedkoop NM, Wellens HJ, Piek JJ. Early recognition of sudden cardiac arrest in athletes during sports activity. *Neth Heart J*. 2018;26:21–5.
28. Steinskog DM, Solberg EE. Sudden cardiac arrest in sports: a video analysis. *Br J Sports Med*. 2018;53:1293–8.
29. Zorzi A, Cipriani A, Corrado D. Circumstances of cardiac arrest during sports activity recorded on video. *Eur J Prev Cardiol*. 2018;25:1452–4.
30. Brignole M, Deharo J-C, De Roy L, et al. Syncope due to idiopathic paroxysmal atrioventricular block: long-term follow-up of a distinct form of atrioventricular block. *J Am Coll Cardiol* 2011;58:167–73.
31. Sutton R, Brignole M. Twenty-eight years of research permit reinterpretation of tilt-testing: hypotensive susceptibility rather than diagnosis. *Eur Heart J* 2014;35:2211–2.
32. Brignole M, Deharo JC, Menozzi C, et al. The benefit of pacemaker therapy in patients with neurally mediated syncope and documented asystole: a meta-analysis of implantable loop recorder studies. *Europace* 2018;20:1362–6.
33. Brignole M, Rivasi G. New insights in diagnostics and therapies in syncope: a novel approach to non-cardiac syncope. *Heart*. 2021; 107(11): 864–873.
34. WHO Expert Committee on Arterial Hypertension & World Health Organization. Arterial hypertension: report of a WHO expert committee. 1978:7–56.
35. Owens PE, Lyons SP, O'Brien ET. Arterial hypotension: prevalence of low blood pressure in the general population using ambulatory blood pressure monitoring. *J Hum Hypertens*. 2000; 14(4): 243–247.
36. Jacob G, Barbic F, Glago M, et al. Cardiovascular autonomic profile in women with constitutional hypotension. *J Hypertens*. 2018; 36(10): 2068–2076.
37. De Buyzere M, Clement DL, Duprez D. Chronic low blood pressure: a review. *Cardiovasc Drugs Ther*. 1998; 12(1): 29–35.
38. Sim JJ, Zhou H, Bhandari S, et al. Low systolic blood pressure from treatment and association with serious falls/syncope. *Am J Prev Med*. 2018; 55(4): 488–496.

39. Sink KM, Evans GW, Shorr RI, et al. Syncope, hypotension, and falls in the treatment of hypertension: results from the randomized clinical systolic blood pressure intervention trial. *J Am Geriatr Soc.* 2018; 66(4): 679–686.
40. Rivasi G, Rafanelli M, Mossello E, et al. Drug-Related orthostatic hypotension: beyond anti-hypertensive medications. *Drugs Aging.* 2020; 37(10): 725–738.
41. Rivasi G, Brignole M, Rafanelli M, et al. Blood pressure management in hypertensive patients with syncope: how to balance hypotensive and cardiovascular risk. *J Hypertens.* 2020; 38(12): 2356–2362.
42. Scuteri A, Modestino A, Frattari A, et al. Occurrence of hypotension in older participants. Which 24-hour ABPM parameter better correlate with? *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2012; 67(7): 804–810.
43. Ceccofiglio A, Mussi C, Rafanelli M, et al. Increasing prevalence of orthostatic hypotension as a cause of syncope with advancing age and multimorbidity. *J Am Med Dir Assoc.* 2019; 20(5): 586–588.
44. Ungar A, Mussi C, Ceccofiglio A, et al. Etiology of syncope and unexplained falls in elderly adults with dementia: Syncope and Dementia (SYD) study. *J Am Geriatr Soc.* 2016; 64(8): 1567–1573.
45. Liang Y, Fratiglioni L, Wang R, et al. Effects of biological age on the associations of blood pressure with cardiovascular and non-cardiovascular mortality in old age: A population-based study. *Int J Cardiol.* 2016; 220: 508–513.
46. Rivasi G, Tortù V, D'Andria MF, et al. Hypertension management in frail older adults: a gap in evidence. *J Hypertens.* 2021; 39(3): 400–407.
47. Stergiou GS, Palatini P, Parati G, et al. 2021 European Society of Hypertension practice guidelines for office and out-of-office blood pressure measurement. *J Hypertens.* 2021; 39(7): 1293–1302.
48. Ishikawa J, Ishikawa Y, Edmondson D, et al. Age and the difference between awake ambulatory blood pressure and office blood pressure: a meta-analysis. *Blood Press Monit.* 2011; 16(4): 159–167.
49. Vallelonga F, Romagnolo A, Merola A, et al. Detection of orthostatic hypotension with ambulatory blood pressure monitoring in parkinson's disease. *Hypertens Res.* 2019; 42(10): 1552–1560.
50. Stuebner E, Vichayanrat E, Low DA, et al. Twenty-four-hour non-invasive ambulatory blood pressure and heart rate monitoring in Parkinson's disease. *Front Neurol.* 2013; 4: 49.
51. Alquadan KF, Singhanía G, Koratala A, et al. Office orthostatic blood pressure measurements and ambulatory blood pressure monitoring in the prediction of autonomic dysfunction. *Clin Hypertens.* 2017; 23: 3.

52. Giulia Rivasi, Antonella Gropelli, Michele Brignole, Davide Soranna, Antonella Zambon, Grzegorz Bilo, Martino Pengo, Bashaer Sharad, Viktor Hamrefors, Martina Rafanelli, Giuseppe Dario Testa, Richard Sutton, Andrea Ungar, Artur Fedorowski GP Ambulatory blood pressure monitoring: a new diagnostic approach for detection of hypotension in reflex syncope. 2021.
53. Conroy SP, Harrison JK, Van Der Wardt V, et al. Ambulatory blood pressure monitoring in older people with dementia: a systematic review of tolerability. *Age Ageing*. 2016; 45(4): 456–462.
54. Sutton R, Fedorowski A, Olshansky B, et al. Tilt testing remains a valuable asset. *Eur Heart J*. 2021; 42(17): 1654–1660.
55. Torabi P, Ricci F, Hamrefors V, et al. Classical and delayed orthostatic hypotension in patients with unexplained syncope and severe orthostatic intolerance. *Front Cardiovasc Med*. 2020; 7: 21.
56. Brignole M, Kessissoglu F, Croci F, et al. Complementary effectiveness of carotid sinus massage and tilt testing for the diagnosis of reflex syncope in patients older than 40 years: a cohort study. *Europace*. 2020; 22(11): 1737–1741.
57. Sutton R. Reflex Atrioventricular Block. *Front Cardiovasc Med*. 2020; 7: 48.
58. Brignole M, Deharo JC, Menozzi C, et al. The benefit of pacemaker therapy in patients with neurally mediated syncope and documented asystole: a meta-analysis of implantable loop recorder studies. *Europace*. 2018; 20(8): 1362–1366.
59. Moya A, Brignole M, Menozzi C, et al. Mechanism of syncope in patients with isolated syncope and in patients with tilt-positive syncope. *Circulation*. 2001; 104(11): 1261–1267.
60. Deharo JC, Guieu R, Mechulan A, et al. Syncope without prodromes in patients with normal heart and normal electrocardiogram: a distinct entity. *J Am Coll Cardiol*. 2013; 62(12): 1075–1080.
61. Brignole M, Guieu R, Tomaino M, et al. Mechanism of syncope without prodromes with normal heart and normal electrocardiogram. *Heart Rhythm*. 2017; 14(2): 234–239.
62. Joulia F, Coulange M, Lemaitre F, et al. Plasma adenosine release is associated with bradycardia and transient loss of consciousness during experimental breath-hold diving. *Int J Cardiol*. 2013; 168(5): e138–e141.
63. Solari D, Tesi F, Unterhuber M, et al. Stop vasodepressor drugs in reflex syncope: a randomised controlled trial. *Heart*. 2017; 103(6): 449–455.
64. Bress AP, Kramer H, Khatib R, et al. Potential Deaths Averted and Serious Adverse Events Incurred From Adoption of the SPRINT (Systolic Blood Pressure Intervention Trial) Intensive Blood Pressure Regimen in the United

States: Projections From NHANES (National Health and Nutrition Examination Survey). *Circulation*. 2017; 135(17): 1617–1628.

65. van der Wardt V, Harrison JK, Welsh T, et al. Withdrawal of antihypertensive medication: a systematic review. *J Hypertens*. 2017; 35(9): 1742–1749.

66. Verhaeverbeke I, Mets T. Drug-induced orthostatic hypotension in the elderly: avoiding its onset. *Drug Saf*. 1997; 17(2): 105–118.

67. Duschek S, Heiss H, Buechner B, et al. Hemodynamic determinants of chronic hypotension and their modification through vasopressor application. *J Physiol Sci*. 2009; 59(2): 105–112.

68. Izcovich A, González Malla C, Manzotti M, et al. Midodrine for orthostatic hypotension and recurrent reflex syncope: A systematic review. *Neurology*. 2014; 83(13): 1170–1177.

69. Eschlböck S, Wenning G, Fanciulli A. Evidence-based treatment of neurogenic orthostatic hypotension and related symptoms. *J Neural Transm (Vienna)*. 2017; 124(12): 1567–1605.

70. Sheldon R, Faris P, Tang A, et al. Midodrine for the prevention of vasovagal syncope: a randomized clinical trial. *Ann Intern Med*. 2021.

71. Sheldon R, Raj SR, Rose MS, et al. POST 2 Investigators. Fludrocortisone for the prevention of Vasovagal syncope: a randomized, placebo-controlled trial. *J Am Coll Cardiol*. 2016; 68(1): 1–9.

72. Hakamäki T, Rajala T, Lehtonen A. Ambulatory 24-hour blood pressure recordings in patients with Parkinson's disease with or without fludrocortisone. *Int J Clin Pharmacol Ther*. 1998; 36(7): 367–369.

73. van Lieshout JJ, ten Harkel AD, Wieling W. Fludrocortisone and sleeping in the head-up position limit the postural decrease in cardiac output in autonomic failure. *Clin Auton Res*. 2000; 10(1): 35–42.

74. Kaufmann H, Freeman R, Biaggioni I, et al. Droxidopa for neurogenic orthostatic hypotension: a randomized, placebo-controlled, phase 3 trial. *Neurology*. 2014; 83(4): 328–335.

75. Hauser RA, Isaacson S, Lisk JP, et al. Droxidopa for the short-term treatment of symptomatic neurogenic orthostatic hypotension in Parkinson's disease (nOH306B). *Mov Disord*. 2015; 30(5): 646–654.

76. Keating GM. Droxidopa: a review of its use in symptomatic neurogenic orthostatic hypotension. *Drugs*. 2015; 75(2): 197–206.

77. Sheldon RS, Lei L, Guzman JC, et al. A proof of principle study of atomoxetine for the prevention of vasovagal syncope: the Prevention of Syncope Trial VI. *Europace*. 2019; 21(11): 1733–1741.

78. Sheldon RS, Ritchie D, McRae M, et al. Norepinephrine transport inhibition for treatment of vasovagal syncope. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2013; 24(7): 799–803.
79. Tajdini M, Aminorroaya A, Tavolinejad H, et al. Atomoxetine as an adjunct to nonpharmacological treatments for preventing vasovagal attacks in patients with recurrent vasovagal syncope: A pilot randomized-controlled trial. *Int J Cardiol Heart Vasc*. 2021; 34: 100789.
80. Baron-Esquivias G, Morillo CA, Moya-Mitjans A, et al. Dual-Chamber pacing with closed loop stimulation in recurrent reflex vasovagal syncope: the SPAIN study. *J Am Coll Cardiol*. 2017; 70(14): 1720–1728.
81. Brignole M, Russo V, Arabia F, et al. Cardiac pacing in severe recurrent reflex syncope and tilt-induced asystole. *Eur Heart J*. 2021; 42(5): 508–516.
82. Glikson M, Nielsen JC, Kronborg MB, et al. 2021 ESC Guidelines on cardiac pacing and cardiac resynchronization therapy. *Eur Heart J*. 2021; 42(35): 3427–3520.
83. Rivasi G, Solari D, Rafanelli M, et al. Incidence and predictors of syncope recurrence after cardiac pacing in patients with carotid sinus syndrome. *Int J Cardiol*. 2018; 266: 119–123.
84. Yasa E, Ricci F, Holm H, et al. Pacing therapy in the management of unexplained syncope: a tertiary care centre prospective study. *Open Heart*. 2019; 6(1): e001015.
85. Brignole M, Tomaino M, Gargaro A. Vasovagal syncope with asystole: the role of cardiac pacing. *Clin Auton Res*. 2017; 27(4): 245–251.
86. Brignole M, Donateo P, Tomaino M, et al. Benefit of pacemaker therapy in patients with presumed neurally mediated syncope and documented asystole is greater when tilt test is negative. *Circ Arrhythmia Electrophysiol*. 2014; 7(1): 10–16.
87. Solari D, Maggi R, Oddone D, et al. Clinical context and outcome of carotid sinus syndrome diagnosed by means of the 'method of symptoms'. *Europace*. 2014; 16(6): 928–934.
88. Saal DP, Thijs RD, van Zwet EW, et al. Temporal relationship of asystole to onset of transient loss of consciousness in tilt-induced reflex syncope. *JACC Clin Electrophysiol*. 2017; 3(13): 1592–1598.
89. Brignole M, Iori M, Solari D, et al. Efficacy of theophylline in patients with syncope without prodromes with normal heart and normal ECG. *Int J Cardiol*. 2019; 289: 70–73.
90. Hu F, Zheng L, Liang E, et al. Right anterior ganglionated plexus: The primary target of cardioneuroablation? *Heart Rhythm*. 2019; 16(10): 1545–1551.

91. Sun W, Zheng L, Qiao Yu, et al. Catheter ablation as a treatment for vasovagal syncope: long-term outcome of endocardial autonomic modification of the left atrium. *J Am Heart Assoc.* 2016; 5(7).
92. Pachon JC, Pachon EI, Cunha Pachon MZ, et al. Catheter ablation of severe neurally mediated reflex (neurocardiogenic or vasovagal) syncope: cardioneuroablation long-term results. *Europace.* 2011; 13(9): 1231–1242.
93. Debruyne P, Rossenbacker T, Janssens L, et al. Durable physiological changes and decreased syncope burden 12 months after unifocal right-sided ablation under computed tomographic guidance in patients with neurally mediated syncope or functional sinus node dysfunction. *Circ Arrhythm Electrophysiol.* 2021; 14(6): e009747.
94. Calo L, Rebecchi M, Sette A, et al. Catheter ablation of right atrial ganglionated plexi to treat cardioinhibitory neurocardiogenic syncope: a long-term follow-up prospective study. *J Interv Card Electrophysiol.* 2021; 61(3): 499–510.
95. Aksu T, Güler TE, Bozyel S, et al. Cardioneuroablation in the treatment of neurally mediated reflex syncope: a review of the current literature. *Turk Kardiyol Dern Ars.* 2017; 45(1): 33–41.
96. Thiruganasambandamoorthy. Wieling W, Jardine DL. Cardioneuroablation for recurrent vasovagal syncope: Important questions need to be answered. *Heart Rhythm.* 2021.
97. Badertscher P, Nestelberger T, de Lavallaz JDF, Than M, Morawiec B, Kawecki D, et al. Prohormones in the early diagnosis of cardiac syncope. *J Am Heart Assoc.* 2017;6(12).
98. Pfister R, Diedrichs H, Larbig R, Erdmann E, Schneider CA. NT-pro-BNP for differential diagnosis in patients with syncope. *Int J Cardiol.* 2009;133(1):51–4.
99. Thiruganasambandamoorthy V, Ramaekers R, Rahman MO, Stiell IG, Sikora L, Kelly SL, et al. Prognostic value of cardiac biomarkers in the risk stratification of syncope: a systematic review. *Intern Emerg Med.* 2015;10(8):1003–14.
100. Fedorowski A, Burri P, Struck J, Juul-Moller S, Melander O. Novel cardiovascular biomarkers in unexplained syncopal attacks: the SYSTEMA cohort. *J Intern Med.* 2013;273(4):359–67.
101. du Fay de Lavallaz J, Badertscher P, Nestelberger T, Zimmermann T, Miro O, Salgado E, et al. B-Type natriuretic peptides and cardiac troponins for diagnosis and risk-stratification of syncope. *Circulation.* 2019;139:2403–18.
102. Thiruganasambandamoorthy V, Sivilotti MLA, Le Sage N, Yan JW, Huang P, Hegdekar M, et al. Multicenter emergency department validation of the Canadian syncope risk score. *JAMA Intern Med.* 2020;180(5):737–44.

103. Sandhu RK, Sheldon RS. Are cardiac biomarkers the key to solving the syncope mystery? *Circulation*. 2019;139(21):2419–21.
104. Sheldon RS, Sandhu RK. The search for the genes of vasovagal syncope. *Front Cardiovasc Med*. 2019;6:175.
105. Fedorowski A, Pirouzifard M, Sundquist J, Sundquist K, Sutton R, Zoller B. Risk factors for syncope associated with multigenerational relatives with a history of syncope. *JAMA Netw Open*. 2021;4(3):e212521.
106. Fedorowski A, Franceschini N, Brody J, Liu C, Verwoert GC, Boerwinkle E, et al. Orthostatic hypotension and novel blood pressure-associated gene variants: genetics of postural hemodynamics (GPH) consortium. *Eur Heart J*. 2012;33(18):2331–41.
107. Schwartz PJ, Ackerman MJ, Antzelevitch C, Bezzina CR, Borggrefe M, Cuneo BF, et al. Inherited cardiac arrhythmias. *Nat Rev Dis Primers*. 2020;6(1):58.
108. Priori SG, Blomstrom-Lundqvist C, Mazzanti A, Blom N, Borggrefe M, Camm J, et al. 2015 ESC guidelines for the management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death: the task force for the Management of Patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death of the European Society of Cardiology (ESC). Endorsed by: Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC). *Eur Heart J*. 2015;36(41):2793–867.
109. Priori SG, Wilde AA, Horie M, Cho Y, Behr ER, Berul C, et al. HRS/EHRA/APHRS expert consensus statement on the diagnosis and management of patients with inherited primary arrhythmia syndromes: document endorsed by HRS, EHRA, and APHRS in May 2013 and by ACCF, AHA, PACES, and AEPC in June 2013. *Heart Rhythm*. 2013;10(12):1932–63.
110. Corrado D, Perazzolo Marra M, Zorzi A, Beffagna G, Cipriani A, Lazzari M, et al. Diagnosis of arrhythmogenic cardiomyopathy: the Padua criteria. *Int J Cardiol*. 2020;319:106–14.
111. D'Ascenzo F, De Filippo O, Gallone G, Mittone G, Deriu MA, Iannaccone M, et al. Machine learning-based prediction of adverse events following an acute coronary syndrome (PRAISE): a modelling study of pooled datasets. *Lancet*. 2021;397(10270):199–207.
112. Romero-Brufau S, Wyatt KD, Boyum P, Mickelson M, Moore M, Cognetta-Rieke C. Implementation of artificial intelligence-based clinical decision support to reduce hospital readmissions at a regional hospital. *Appl Clin Inform*. 2020;11(4):570–7.
113. Falavigna G, Costantino G, Furlan R, Quinn JV, Ungar A, Ippoliti R. Artificial neural networks and risk stratification in emergency departments. *Intern Emerg Med*. 2019;14(2):291–9.

114. Grant L, Joo P, Nemnom MJ, Thiruganasambandamoorthy V. Machine learning versus traditional methods for the development of risk stratification scores: a case study using original Canadian syncope risk score data. *Intern Emerg Med*.
115. Dipaola F, Gatti M, Pacetti V, Bottaccioli AG, Shiffer D, Minonzio M, et al. Artificial intelligence algorithms and natural language processing for the recognition of syncope patients on emergency department medical records. *J Clin Med*. 2019;8(10).
116. Attia ZI, Noseworthy PA, Lopez-Jimenez F, Asirvatham SJ, Deshmukh AJ, Gersh BJ, et al. An artificial intelligence-enabled ECG algorithm for the identification of patients with atrial fibrillation during sinus rhythm: a retrospective analysis of outcome prediction. *Lancet*. 2019;394(10201):861–7.
117. Siontis KC, Noseworthy PA, Attia ZI, Friedman PA. Artificial intelligence enhanced electrocardiography in cardiovascular disease management. *Nat Rev Cardiol*. 2021;18(7):465–78.
118. Taye GT, Shim EB, Hwang HJ, Lim KM. Machine learning approach to predict ventricular fibrillation based on QRS complex shape. *Front Physiol*. 2019;10:1193.

CAPÍTULO 27

AVANÇOS NA COMPREENSÃO DA PATOGÊNESE DA DOENÇA DE CHAGAS: UMA ABORDAGEM DO RISCO CARDIOVASCULAR

Antonio Peretti de Luna Freire Neto;
Camila Lara de la Barrera;
Gabiella Assink de Castro;
Guilherme Marcos Levy Lamella;
Hemerson Casado Gama;
Leonardo Giglio Dragone;
Rízia Kérem Gonçalves Martiniano;
Robson Amaro do Nascimento Xisto;
Rodney de Oliveira.

RESUMO

A Doença de Chagas, causada pelo parasita *Trypanosoma cruzi* e transmitida principalmente por insetos vetores, é uma das principais causas de cardiomiopatia na América Latina. O comprometimento cardíaco é uma das manifestações mais graves da doença e pode levar a complicações cardíacas potencialmente fatais. O parasita invade as células cardíacas, desencadeando uma resposta inflamatória crônica e danos progressivos ao tecido cardíaco. Isso resulta em uma série de alterações estruturais e funcionais no coração, incluindo dilatação ventricular, disfunção sistólica e diastólica, arritmias cardíacas e formação de trombos intracavitários. A miocardite crônica, caracterizada pela presença de infiltrados inflamatórios e fibrose, é uma das principais características patológicas do comprometimento cardíaco na Doença de Chagas. Os pacientes podem permanecer assintomáticos por anos ou décadas, mas cerca de 30% a 40% desenvolvem complicações cardíacas graves, como insuficiência cardíaca, disfunção ventricular, embolia pulmonar e morte súbita cardíaca. O risco de desenvolver comprometimento cardíaco parece estar relacionado à carga parasitária inicial, além de fatores genéticos, imunológicos e ambientais. O diagnóstico precoce e o manejo adequado do comprometimento cardíaco na Doença de Chagas são fundamentais para melhorar o prognóstico dos pacientes. Isso inclui a avaliação clínica regular, o uso de exames de imagem cardíaca, como ecocardiografia e ressonância magnética cardíaca, e a terapia farmacológica direcionada para o controle da insuficiência cardíaca, arritmias e eventos tromboembólicos. Além disso, estratégias de prevenção da transmissão do *Trypanosoma cruzi*, incluindo o controle vetorial, triagem de doadores de

sangue e transmissão vertical, são essenciais para reduzir a incidência da Doença de Chagas e suas complicações cardíacas associadas.

Palavras-chave: Doença de Chagas. *Trypanosoma cruzi*. Cardiomiopatia. Parasitismo cardíaco. Complicações cardíacas

1. DEFINIÇÃO

A doença de Chagas (DC) é uma antroponose causada pelo protozoário parasita *Trypanosoma cruzi*, que afeta cerca de 6 a 8 milhões de pessoas em todo o mundo e causa aproximadamente 50 mil mortes por ano¹. Entre 65 a 100 milhões de pessoas vivem em áreas de risco de infecção²⁻⁴. Embora já tenha passado mais de um século desde a sua descoberta, a DC continua sendo um dos principais problemas de saúde pública para a maioria dos países latino-americanos. Nas últimas décadas, também tem sido uma preocupação em locais não endêmicos como Canadá, Estados Unidos, Europa, Austrália e Japão, devido à constante migração de indivíduos de áreas endêmicas. Nesse caso, a transmissão ocorre principalmente por meio de transfusão de sangue, transplante de órgãos ou transmissão vertical de mãe para filho⁵.

A infecção tem duas fases sucessivas. A fase aguda é caracterizada por alta parasitemia, geralmente assintomática ou oligossintomática, com febre, anorexia e taquicardia⁶. Essas manifestações desaparecem espontaneamente em 90% dos casos, e possivelmente 60 a 70% dos indivíduos infectados nunca desenvolverão sinais ou sintomas relacionados à DC, caracterizando a forma indeterminada. Os demais pacientes – ou seja, 30 a 40% infectados – podem evoluir para a fase crônica com queixas clínicas neurológicas, cardíacas, digestivas (megacólon ou megaesôfago) ou cardiodigestivas⁷.

A cardiomiopatia chagásica crônica (CCC) é a manifestação mais grave da doença, afetando um terço dos indivíduos com sorologia positiva, que, em casos graves, tem o transplante cardíaco como única opção de tratamento. Apesar dos esforços para compreender o tropismo parasitário para determinados tecidos, como o coração, os fatores envolvidos na progressão clínica das formas indeterminadas para as sintomáticas ainda são desconhecidos⁸.

A DC crônica é considerada uma doença incapacitante, responsável pela morbimortalidade mais significativa entre as doenças parasitárias, gerando um gasto global de US\$ 627,5 milhões/ano em custos de saúde^{9,10}. O custo estimado por paciente nos estágios iniciais da doença é de US\$ 200, mas na forma crônica sintomática esse valor pode ser de 4.000 a 6.000 dólares¹¹.

2. DESCOBERTA DA DOENÇA DE CHAGAS

O DC recebeu esse nome em homenagem ao seu descobridor, Carlos Ribeiro Justiniano Chagas, nascido em uma fazenda de café na cidade

de Oliveira, em Minas Gerais, em 9 de julho de 1878^{12,13}. Formado em Medicina em 1903, Chagas foi convidado por Oswaldo Cruz para trabalhar como médico no Ministério da Saúde Pública e Higiene do Brasil, onde aplicou pela primeira vez o controle vetorial intradomiciliar contra a malária. Devido ao sucesso de seu trabalho, se tornou membro da Academia Nacional de Medicina do Brasil e recebeu diversos prêmios e títulos de instituições de Paris, Bélgica, Lima e Estados Unidos, incluindo Doutor Honoris Causa pela Universidade de Harvard. Além disso, Chagas foi indicado duas vezes ao Prêmio Nobel de Medicina e Fisiologia (1913 e 1921), mas nunca foi premiado¹³.

Algumas evidências apontam para oposição política a Chagas no Brasil, devido à característica socioeconômica da doença^{14,15}. Além disso, pesquisadores europeus não aceitaram essa descoberta incomum e a doença de Chagas ainda não era completamente compreendida em 1912. Embora Chagas tivesse estabelecido as principais características da nova doença e a publicado em uma revista relevante. Em 1921, ainda não havia nenhum relatório escrito sobre a avaliação de Chagas no Comitê Nobel do Instituto Karolinska, e nenhum cientista recebeu o prêmio naquele ano. Ele dirigiu o Instituto Oswaldo Cruz por 17 anos – de 1917 até sua morte em 1934 – e coordenou uma campanha contra a epidemia de gripe espanhola no Brasil (1918)¹⁵⁻¹⁷.

Em 14 de fevereiro de 1909, Chagas consultou uma paciente que seria o primeiro caso de DC descrito na literatura: uma criança de 2 anos, chamada Berenice, que apresentava febre alta, hepatoesplenomegalia, edema facial e presença do parasita no sangue. Berenice permaneceu assintomática durante toda a vida e morreu aos 73 anos por outras causas. Ela foi incluída em vários estudos clínicos de DC dos 55 aos 71 anos de idade¹². A partir daí, a investigação sobre a DC na América Latina foi intensificada, com os primeiros relatos da doença em 1913, em El Salvador; em 1919, no Peru e na Venezuela; em 1922, na Costa Rica; em 1924, no Paraguai; em 1933, na Guatemala; em 1937, no Chile; em 1938, no México; em 1942, na Bolívia; em 1947, na Colômbia; em 1949, na Nicarágua e na Argentina; e 1960, em Honduras¹⁸⁻²⁷.

Somente mais tarde, o DNA do *T. cruzi* foi encontrado em múmias do Chile/Peru e do Brasil, datadas de 7.050 anos a.C. e de 2.500 a 5.000 anos a.C., respectivamente, demonstrando que a doença existe na América Latina há mais de 9 mil anos. Apesar de datar do período pré-colombiano, a DC não foi mencionada antes de 1909, o que torna os achados de Carlos Chagas um feito único na história da parasitologia e da medicina. Somente ele descreveu as características mais importantes de uma nova doença tropical: o vetor, o patógeno e seus diferentes estágios de desenvolvimento, os hospedeiros, assim como suas manifestações clínicas, epidemiologia e até mesmo sua profilaxia²⁸⁻³⁰.

Segundo Lannes-Vieira et al³¹, a história da DC pode ser dividida em 3 fases importantes. A primeira, de 1909 a 1934, é caracterizada pelo

trabalho de Chagas e pela polêmica quanto à definição e legitimação da doença como fato científico e problema social. A segunda fase, de 1935 a 1960, ocorre após a morte de Chagas, quando Mazza e Romaña confirmaram a forma aguda da doença na Argentina e quando Evandro Chagas (filho de Chagas) e Emmanuel Dias identificaram o caráter endêmico e crônico da doença. Por fim, a terceira fase, de 1961 até os dias atuais, representa um desafio tanto para o controle quanto para a compreensão da DC em diversos aspectos, tornando a implementação de políticas de saúde nacionais e internacionais uma necessidade constante³¹.

3. CARACTERÍSTICAS DA DOENÇA DE CHAGAS

Também conhecida como tripanossomíase americana, a DC é causada pelo protozoário parasita *Trypanosoma cruzi*. Com fisiopatologia complexa e perfil epidemiológico dinâmico, a DC continua sendo um importante problema de saúde pública, sendo uma doença emergente em países não endêmicos¹.

3.1 TRYPANOSOMA CRUZI E VETOR

O *T. cruzi* é um parasita intracelular hemoflagelado que pertence à ordem Kinetoplastida, família Trypanosomatidae³². É o agente causador da DC, possuindo a capacidade de infectar qualquer célula, principalmente macrófagos, fibroblastos e células epiteliais³³. Durante seu ciclo de vida, o parasita evolui da seguinte forma³⁴:

- **Amastigotas** – forma proliferativa encontrada dentro de células hospedeiras vertebradas);
- **Epimastigotas** – forma proliferativa encontrada no intestino de hospedeiros invertebrados); e
- **Tripomastigotas** – forma infecciosa originada de amastigotas em hospedeiros vertebrados; e de epimastigotas no trato digestivo de hospedeiros invertebrados.

A DC é transmitida por vetores, sendo o parasita transmitido por insetos sugadores de sangue – também conhecidos como barbeiros – da subfamília Triatominae^{35,36}. Sabe-se que 140 espécies de Triatominae são capazes de transmitir o *T. cruzi* e estão amplamente distribuídas nas Américas. As espécies vetores mais importantes são^{37,38}:

- **Triatoma infestans** – na Argentina, Bolívia, Brasil, Chile, Paraguai, Uruguai e Peru;
- **Rodnius prolixus** – na Colômbia, Venezuela e América Central;
- **T. dimidiata** – no Equador e na América Central; e
- **Rhodnius pallescens** – no Panamá (OPAS).

Na parte sul dos Estados Unidos, o inseto vetor comum é *Triatoma gerstaeckeri*, seguido por *T. lecticularia* e *T. sanguisuga*³⁸.

3.2 ROTAS DE TRANSMISSÃO

A via vetorial é considerada o modo clássico de transmissão do *T. cruzi* e a mais interessante do ponto de vista epidemiológico, devido à sua ligação direta com aspectos sociais, culturais e econômicos de uma população³⁹. Curiosamente, a área endêmica para DC se sobrepõe à distribuição da maioria dos insetos da família Triatominae. Com isso, o controle sistemático de insetos reduz drasticamente ou até elimina a expansão da doença. Nesse sentido, diversos esforços internacionais foram realizados nas últimas décadas e resultaram no controle vetorial na América Central, Brasil, Uruguai, Chile, Argentina e Paraguai⁴⁰⁻⁴². No ciclo silvestre, os reservatórios dos mamíferos são principalmente primatas, roedores e marsupiais. No ciclo doméstico, os reservatórios dos mamíferos são humanos, cães e gatos³⁴.

Como existe um fluxo considerável de migrantes de países endêmicos para países não endêmicos, a transmissão do *T. cruzi* por transfusão de sangue contaminado representa uma barreira ao controle da doença⁴³. A transmissão transfusional depende de parâmetros técnicos do ensaio para doadores de sangue, como triagem sistemática de anticorpos anti-*T. cruzi*, e de aspectos intrínsecos do doador ou receptor, como carga parasitária e estado imunológico, respectivamente. Além disso, a transmissão por meio de órgãos infectados precisa ser cuidadosamente acompanhada, uma vez que a infecção por *T. cruzi* pode ser elevada devido ao estado imunossupressor do receptor do órgão^{44,45}.

De acordo com Organização Mundial da Saúde (OMS)³, existem 1.124.930 mulheres, com idades entre 15 e 44 anos, infectadas pelo *T. cruzi* na América Latina, sendo o risco geral de infecção congênita em crianças nascidas de mães infectadas de cerca de 5%⁴⁶. O sucesso da transmissão materno-fetal depende principalmente da variabilidade genética do parasita e das respostas imunes materno-fetais⁴³. A via de transmissão oral foi observada pela primeira vez em modelos animais em 1913, quando foi proposto que os reservatórios poderiam adquirir o parasita com a alimentação de insetos contaminados. Isso foi posteriormente confirmado por infecções experimentais em um modelo murino, usando sangue contaminado com tripomastigotas, urina e fezes de insetos contaminados ou cultura de *T. cruzi*⁴⁷⁻⁴⁹.

Em humanos, a transmissão oral do *T. cruzi* tem sido descrita como surtos pontuais em que grupos de pessoas compartilharam alimentos ou bebidas contaminados durante um evento⁵⁰. Os primeiros casos de DC transmitidos por via oral foram descritos no Brasil por Silva et al⁵¹, no Rio Grande do Sul, e por Shaw et al⁵², no Pará, e ambos ocorreram devido à ingestão de refeição compartilhada⁵⁰. Após a implementação de medidas de erradicação dos vetores e o estabelecimento de testes de rotina para detecção do *T. cruzi* em testes de bancos de sangue, a via oral emergiu como uma importante forma de transmissão. Além disso, alguns casos de origem

alimentar foram relatados em regiões onde o controle intradomiciliar e peridomiciliar de triatomíneos tem sido eficaz⁵³.

4. PREVALÊNCIA

4.1 DISTRIBUIÇÃO EM PAÍSES ENDÊMICOS

A infecção pelo *T. cruzi* é endêmica onde o vetor existe, nas Américas, desde o sul dos Estados Unidos – casos humanos foram relatados no Texas e Louisiana – até o norte do Chile e Argentina⁵⁴. Globalmente, existem 75 milhões de pessoas em risco de contrair DC. Somente na América Latina, 60 milhões de pessoas estão em risco, com registro de 6 milhões de casos, o que corresponde entre 12 mil a 20 mil mortes por ano⁴⁰. A prevalência não é homogênea e depende da região específica e das características da população. Com base em estimativas feitas em 2010, Argentina e Brasil tiveram os maiores números absolutos de pessoas infectadas. Em áreas hiperendêmicas, como o Chaco boliviano, a força de infecção é de cerca de 4% de novas infecções por ano, com quase 100% da população com mais de 30 anos sendo soropositiva⁵⁵. Não é fácil extrapolar o risco individual de infecção diretamente do país de origem, e todos os países da América Latina devem ser considerados em risco de infecção por *T. cruzi*⁵⁶.

4.2 PREVALÊNCIA EM PAÍSES NÃO ENDÊMICOS

A migração humana trouxe a doença para fora das áreas endêmicas por meio de adultos assintomáticos e cronicamente infectados, capazes transmitir a doença em rotas não vectoriais. Em 2017, 32 dos 38 milhões de migrantes internacionais da América Latina e da região das Caraíbas viviam fora da sua área de nascimento, principalmente na América do Norte (26 milhões) e na Europa (5 milhões), com destaque para a Espanha⁵⁷. As estimativas sugerem um número significativo de casos de infecção crônica por *T. cruzi* nos Estados Unidos (mais de 300.000), na Europa (80.000 a 120.000) e na região do Pacífico Ocidental (4.000 no Japão e 2.000 na Austrália e Nova Zelândia)⁵⁸⁻⁶².

Considera-se que 186.000 pessoas de Los Angeles viviam no Reino Unido em 2010, das quais 113.500 viviam em Londres. Mesmo presumindo uma estimativa conservadora de prevalência pontual mediana de 4%, a DC é amplamente subdiagnosticada em países não endêmicos, chegando a 96% dos casos em estudo à escala europeia utilizando dados de 2009⁵⁹. Poucos casos foram diagnosticados no Japão entre 1994 e 2014⁶¹. Uma clínica especializada com sede em Londres tratou apenas 60 casos durante um período de 23 anos⁶⁴.

Estimar a verdadeira prevalência da DC em áreas não endêmicas é um desafio por vários motivos⁶⁵:

1. Em muitos países, os latino-americanos não são reconhecidos como um grupo étnico separado, tornando difícil, se não impossível, ter um registro preciso de pessoas em risco de infecção;
2. A elevada mobilidade da população migratória da América Latina;
3. Os migrantes em risco podem não ser registrados nos sistemas de saúde, devido a questões/receios em torno do estatuto legal/de imigração;
4. Questões sociais, crenças culturais e práticas em torno dos cuidados de saúde – por exemplo, preferência por cuidados de saúde privados – podem impedir os pacientes de procurar ajuda; e
5. Falta de sensibilização por parte dos pacientes, mas também por parte dos governos, sistemas de saúde e profissionais.

As taxas de infecção em países não endêmicos dependem não só do país de origem, mas também das circunstâncias socioeconômicas e de habitação específicas e das exposições antes da migração. A prevalência real da infecção na população migrante no país de destino pode ser superior à do país endêmico⁶⁵. Por exemplo, os migrantes de zonas rurais, de países/regiões altamente endêmicos – como, por exemplo, a região de El Chaco na Bolívia, El Salvador e Guatemala – têm taxas de prevalência mais elevadas do que a média do seu país. Considera-se que o número absoluto de pessoas infectadas seja elevado nas áreas/países que atraem um elevado número de migrantes de países com o maior número absoluto de pessoas infectadas (Argentina, Brasil e México). A frequência relativa de cada forma de transmissão não vetorial também depende das características da população migratória. A migração predominante de mulheres da Bolívia e de outros países da América Latina, por exemplo, tem um impacto na estimativa da relevância da transmissão congênita nos países de destino⁶⁶.

5. FISIOPATOLOGIA

A produção de fatores de virulência pelo *T. cruzi* durante a fase aguda inibe a resposta do sistema imunológico do hospedeiro, induzindo anergia e deleção clonal de linfócitos T, juntamente com forte estimulação policlonal de linfócitos B que secretam anticorpos com baixa afinidade para antígenos de *T. cruzi*. Isso promove a persistência da infecção e a sua progressão para a fase crônica da doença. Na fase crônica, os mecanismos por trás da transição da fase assintomática para a fase sintomática ainda não foram totalmente elucidados. Porém, considera-se que existam muitos fatores envolvidos, como diferenças entre cepas de *T. cruzi*, carga parasitária, tempo de infecção, antecedentes genéticos e resposta imune do hospedeiro^{67,68}.

Algumas teorias tentaram explicar o processo fisiopatológico da doença, incluindo⁶⁹:

1. **Teoria da persistência do parasita** – com base no fato de que a presença e replicação de amastigotas nas células hospedeiras causam ruptura mecânica e secreção de resíduos que atraem células pró-inflamatórias;

2. **Teoria neurogênica unificada** – baseada no fato de que a perda significativa de neurônios nos sistemas nervosos simpático e parassimpático não está relacionada à presença de *T. Cruzi* in situ, sendo atribuída à produção e liberação de uma neurotoxina de um ninho de parasita escondido no corpo do hospedeiro; e
3. **Teoria autoimune** – apoiada na interação citotóxica acelerada que existe entre linfócitos relacionados à resposta imune ao *T. Cruzi* e miocardiócitos alogênicos não infestados com parasitas.

Cada uma apresenta discrepâncias únicas, que podem ser explicadas do ponto de vista clínico pela dificuldade de determinar a patogenicidade após um período prolongado de tempo entre a infecção pelo *T. Cruzi* e o desenvolvimento de suas complicações⁶⁹.

6. FATORES DE RISCO

Os fatores de risco para adquirir a doença de Chagas incluem: qualidade da moradia rural – tipo de construção e materiais utilizados no acabamento dos pisos, paredes e tetos –, falta de conscientização sobre o risco de conviver com triatomíneos e ausência de programas de controle e monitoramento epidemiológico que envolvam a comunidade⁷⁰.

7. MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

A tripanossomíase ocorre e progride em fases. O espectro clínico da doença é muito amplo. Durante a fase aguda, podem ocorrer manifestações inespecíficas. Durante a fase crônica, podem ocorrer manifestações específicas⁷¹.

7.1 FASE AGUDA

Tem um período de incubação de 4 a 14 dias, a partir da inoculação do parasita, e uma duração de 2 a 4 meses. Caracteriza-se pela ausência de sintomas em 95% dos casos. Os 5% restantes dos casos podem apresentar sinais e sintomas relacionados ao local da inoculação ou manifestações sistêmicas. Os sinais e sintomas relacionados ao local de inoculação incluem:

- **Sinal de Romaña** – indolor, endurecido, pruriginoso, arroxeadado, bpalpebral, unilateral, edema periocular que dificulta a abertura das pálpebras, causando limitação de secreção conjuntival, dacrioadenite e adenopatia satélite pré-auricular –;
- **Chagoma** – um nódulo subcutâneo elevado, eritematoso, edematoso, endurecido e moderadamente doloroso que tem aproximadamente 3cm de diâmetro e podem estar associados a linfonodos cervicais aumentados que têm cerca de 1 a 2cm de diâmetro, doloroso à palpação, de consistência macia, com bordas bem definidas e não aderido a planos profundos.

As manifestações sistêmicas que podem ocorrer incluem: febre, astenia, adinamia, mialgia, artralgia, cefaleia, miocardite e hepatoesplenomegalia. A miocardite pode ocorrer com ou sem manifestações

de comprometimento cardíaco, como taquicardia, ritmo de galope, prolongamento do intervalo PR e/ou QT, diminuição da voltagem do QRS, contrações ventriculares prematuras, bloqueio de ramo direito, alterações da onda T, pericardite, tamponamento cardíaco e insuficiência cardíaca⁷⁰⁻⁷³.

7.1.1 Doença de Chagas e imunossupressão

Tem período de incubação mais prolongado e é mais grave do que em pacientes imunocompetentes. Manifesta-se com febre, mialgia, artralgia, dermatoses múltiplas e hepatoesplenomegalia. Podem ocorrer meningoencefalite, pericardite e/ou miocardite, especialmente em crianças e idosos. As dermatoses podem se manifestar pela presença de chagomas (bolhas ou bolhas com abundantes tripomastigotas em seu interior); nódulos ou erupções eritematosas morbiliformes, pruriginosas e polimorfas. As manifestações da meningoencefalite dependem do tamanho e localização das lesões. Estado mental alterado, convulsões, dor de cabeça, hemiparesia e tremores podem ocorrer. Em pacientes infectados pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV) que desenvolveram AIDS, tende a ocorrer meningoencefalite difusa aguda ou encefalite necrosante multifocal com abscessos, que pode evoluir para coma e morte⁷⁴.

7.1.2 Doença de Chagas congênita

Caracteriza-se pela ausência de sintomas em 70 a 80% dos casos. Os restantes 20 a 30% dos casos podem apresentar sinais e sintomas como prematuridade, pequenez para a idade gestacional, mau estado geral, edema, icterícia, dificuldade respiratória, taquicardia persistente, hepatoesplenomegalia e anemia. Ocasionalmente, podem ocorrer sepse, febre, hidropisia fetal, exantema, petéquias, linfadenopatia, meningoencefalite, calcificações cerebrais, anomalias no fundo do olho, megaesôfago, pneumonia intersticial, miocardite, insuficiência cardíaca, megabexiga, entre outros. Pode ser classificada em: assintomática, com sintomas precoces (<30 dias de vida) ou com sintomas tardios (>30 dias de vida). Além disso, a presença de HIV ou AIDS piora o curso clínico destes pacientes como mencionado anteriormente⁷¹⁻⁷⁵.

7.2 FASE CRÔNICA ASSINTOMÁTICA OU INDETERMINADA

É caracterizada pela ausência de sintomas e presença de sorologia e/ou parasitemia positiva. Pode durar meses ou anos, dependendo do estado imunológico do paciente e da taxa de replicação das amastigotas. Essa forma persiste em até 30% dos pacientes com a doença, enquanto o restante pode progredir para a forma crônica sintomática durante um período de 10 a 30 anos^{72,73}.

7.3 FASE CRÔNICA SINTOMÁTICA OU DETERMINADA

Caracteriza-se pela presença de doença cardíaca crônica (cardiomegalia) e/ou doença gastrointestinal – megaesôfago,

megaestômago, megabexiga, megavesícula biliar, megaduodeno, megajejuno, megaíleo e megacólon – com níveis baixos e flutuantes de parasitemia. Os títulos de anticorpos podem ser detectados em pacientes imunocompetentes. Os achados neurológicos são raros. Porém, sabe-se que há danos ao sistema nervoso autônomo que resultam em anormalidades na função autonômica cardiovascular⁷¹⁻⁷³.

Os sistemas nervosos simpático e parassimpático apresentam redução no número de neurônios. Isso compromete a inervação do músculo cardíaco e do músculo liso do esôfago, estômago, cólon, brônquios, uretra e bexiga. Além disso, o sistema nervoso periférico apresenta diminuição da velocidade de condução, comprometendo a transmissão neuromuscular. Foi relatada a presença de sinais e sintomas como convulsões, febre, tontura, síncope, dor de cabeça, náusea, vômito, dispepsia e plenitude associados ao prolongamento do esvaziamento gástrico⁷¹⁻⁷³.

7.3.1 Doença cardíaca de Chagas

Ocorre em 10 a 30% dos casos e representa a principal causa de mortalidade por esta doença – com morte súbita cardíaca de 55 a 63%, insuficiência cardíaca progressiva (20 a 25%) e complicações tromboembólicas (10 a 15%). Existem anormalidades de contratilidade global e segmentar, arritmias – bradicardia sinusal, taquicardia sinusal, fibrilação atrial, flutter atrial, taquicardia ventricular ou contrações ventriculares prematuras – e distúrbios de condução secundários a danos no sistema de excitação/condução – bloqueio atrioventricular, bloqueio de ramo direito, bloqueio de ramo esquerdo ou bloqueio fascicular anterior esquerdo, insuficiência valvar e insuficiência cardíaca. Pessoas com cardiomiopatia dilatada podem apresentar fenômenos tromboembólicos que levam à embolia pulmonar (EP) e/ou doença cerebrovascular (DCV). Além disso, há fibrose que leva a microaneurismas apicais no ventrículo esquerdo. Manifesta-se por dispneia (42%), dor precordial (42%), palpitações (31%), síncope (27%) e desmaios (24%). No exame físico, ocasionalmente podem ser auscultados sopros cardíacos⁷¹⁻⁷⁵.

7.3.2 Doença esofágica de Chagas (megaesôfago)

Desenvolve denervação parassimpática intramural, levando à hipertrofia das camadas musculares e à perda progressiva da capacidade contrátil. Isso resulta em dilatação e alongamento esofágico. Manifesta-se por meio de odinofagia, disfagia progressiva, regurgitação, pirose, dor retroesternal, soluços, fungadelas e tosse. Ao exame físico pode ser observada hiperemia orofaríngea secundária à presença de doença do refluxo gastroesofágico^{72,73}.

7.3.3 Doença do cólon de Chagas (megacólon)

Também se desenvolve denervação parassimpática intramural. Isso resulta em disfunção motora e dilatação do cólon, causando distúrbios de

absorção e secreção. Manifesta-se por meio de timpanites, distensão abdominal e disquezia secundária à constipação progressiva que pode levar à formação de fecalomas, vôlvulos e obstrução intestinal e isquemia. No exame físico, um fecaloma pode ser palpado na fossa ilíaca esquerda ou por meio de toque retal^{72,73}.

8. DIAGNÓSTICO

Se houver suspeita de DC, os antecedentes epidemiológicos e as manifestações clínicas devem ser considerados para que os estudos relevantes possam ser solicitados. O diagnóstico é feito por meio de métodos parasitológicos diretos ou indiretos e métodos moleculares durante a fase aguda, e por métodos sorológicos e de consultório durante a fase crônica⁷⁶.

Os métodos parasitológicos diretos confirmam a presença de *T. cruzi* ou de seu material genético nas amostras e incluem: exame de amostras frescas, esfregaço de sangue, filme espesso, teste de micro-Strout e método de concentração de Strout, enquanto os parasitológicos indiretos correspondem a xenodiagnóstico e hemocultura⁷⁶.

Métodos moleculares como a reação em cadeia da polimerase (PCR) podem ser úteis. Os métodos sorológicos demonstram a presença de anticorpos específicos anti-*T. cruzi* nas amostras e incluem ensaio imunoenzimático (ELISA), imunofluorescência indireta (IFI), hemaglutinação indireta (IHA) e Western blot (WB)⁷⁶.

8.1 FASE AGUDA

Nos exames em que é confirmada a presença do parasita, não é necessária a confirmação por outros métodos. Quando a presença do parasita é confirmada por meio de seu material genético, é preciso considerar que pacientes menores de 9 meses e pacientes imunocomprometidos necessitam de 2 resultados positivos em amostras diferentes, enquanto pacientes maiores de 9 meses necessitam de 1 resultado positivo e detecção de anticorpos para confirmação do diagnóstico⁷⁷.

8.1.1 Métodos parasitológicos diretos

- **Exame de amostras frescas** – baseia-se na obtenção de uma gota de sangue do paciente para ser observada ao microscópio óptico em busca de tripomastigotas móveis. Pode ser realizado em laboratórios com recursos mínimos^{76,78}.
- **Esfregaço de sangue** – baseia-se na obtenção de uma gota de sangue do paciente para ser corada com coloração de Giemsa, Romanowsky ou Wright e observada ao microscópio óptico em busca de tripomastigotas. Permite identificar a morfologia do *T. cruzi*^{76,78}.
- **Filme espesso** – baseia-se na obtenção, concentração e desfibrinação de uma gota de sangue do paciente para ser corada com coloração de Giemsa, Romanowsky ou Wright e observada ao

microscópio óptico em busca de tripomastigotas. Esse é o método de escolha a ser utilizado em áreas onde também existe malária^{76,78}.

- **Teste de Micro-Strout** – baseia-se na obtenção e centrifugação de uma amostra de sangue do paciente para que a fração leucocitária seja observada ao microscópio óptico em busca de tripomastigotas. Pode ser realizada em laboratórios com recursos mínimos e é especialmente útil para detecção precoce da DC congênita^{76,78}.
- **Método de concentração de Strout** – baseia-se na obtenção de uma amostra de sangue do paciente, centrifugação para retirada da fração eritrocitária, concentração dos parasitas no sedimento descartando o sobrenadante e observação ao microscópio óptico em busca de tripomastigotas. Pode ser realizado em laboratórios com recursos mínimos^{76,78}.

8.1.2 Métodos parasitológicos indiretos

- **Xenodiagnóstico** – trata-se da alimentação de triatomíneos não infectados com sangue de paciente provavelmente infectado por *T. cruzi* e no exame do intestino e/ou suas excreções por meio de um microscópio óptico em busca de epimastigotas e/ou tripomastigotas. O procedimento pode ser realizado de forma natural ou artificial, devendo sempre ser revisadas a hemolinfa e as glândulas salivares dos triatomíneos utilizados para detectar a presença do *Trypanosoma rangeli*, que é morfológicamente semelhante ao *T. cruzi* e muitas vezes é motivo de resultados falso-positivos⁷⁸.
- **Hemocultura** – corresponde à obtenção de uma amostra de sangue do paciente e na semeadura em meio de Tobie para ser observada semanalmente em microscópio de campo invertido até o isolamento. Uma vez isolado, é cultivado em meio líquido, como infusão hepática de triptose (LIT) ou infusão cérebro-coração (BHI), para sua manutenção. É utilizado para aumentar a concentração de *T. cruzi* para obter um antígeno que possa ser utilizado para diagnóstico molecular e sorológico. É especialmente útil para detecção precoce de transmissão congênita⁷⁸.

8.1.3 Métodos moleculares

- **Reação em cadeia da polimerase (PCR)** – é definida pela obtenção de uma amostra de sangue do paciente para ser submetida a múltiplos ciclos de desnaturação, hibridização e amplificação de segmentos de DNA do *T. cruzi* (PCR qualitativa), ou para medir a carga do parasita circulante (PCR quantitativo). É especialmente útil para detecção precoce de transmissão congênita, transmissão por transplante de órgãos, transmissão acidental por exposição ocupacional e transmissão em casos de imunocomprometimento^{76,78}.

8.2 FASE CRÔNICA

Devem ser utilizados pelo menos 2 métodos sorológicos com princípios diferentes. Se o resultado for positivo em ambos, o diagnóstico é confirmado. Mas, se os resultados forem incongruentes, um terceiro teste deve ser utilizado para confirmá-los ou rejeitá-los⁷⁸.

8.2.1 Métodos sorológicos

- **Ensaio imunoenzimático** – corresponde à obtenção de uma amostra de sangue do paciente e na sua colocação em placas de poliestireno contendo antígenos do T. cruzi. Se o soro contiver anticorpos anti-T. cruzi, ocorre uma reação colorimétrica que é detectada pela adição de um segundo anticorpo com substrato específico, capaz de ser observado por meio de espectrofotômetro. Tem uma sensibilidade de aproximadamente 94 a 100% e uma especificidade de aproximadamente 96 a 100%. Seus resultados são considerados positivos quando os títulos são maiores ou iguais ao dobro do valor do ponto de corte de absorvância ou densidade óptica, que é diferente para cada kit específico^{76,78,79}.
- **Imunofluorescência indireta** – trata-se da obtenção de uma amostra de sangue do paciente e sua colocação em placas de vidro com poços contendo antígenos do T. cruzi (epimastigotas). Se o soro contiver anticorpos anti-T. cruzi, ocorre uma reação que é detectada pela adição de um segundo anticorpo marcado com fluoresceína e pode ser observado por um microscópio de fluorescência. Possui sensibilidade e especificidade de aproximadamente 98%. Seus resultados são considerados positivos quando os títulos são maiores ou iguais a 1:32 e podem apresentar reatividade cruzada com Leishmania ou T. rangeli^{76,78,79}.
- **Hemaglutinação indireta** – tem como base a obtenção de uma amostra de sangue do paciente e na sensibilização da superfície dos eritrócitos com antígenos do T. cruzi que interagem com anticorpos anti-T. cruzi. Isso provoca uma reação que gera aglutinação e pode ser observada. Tem uma sensibilidade de cerca de 88 a 99% e uma especificidade entre 96 e 100%. Seus resultados são considerados positivos dependendo do ponto de corte de cada kit específico^{76,78,79}.
- **Western blot** – busca detectar anticorpos anti-T. cruzi que foram previamente separados por eletroforese e posteriormente transferidos para uma membrana na qual é realizada uma reação enzimática que detecta sua presença. Possui sensibilidade e especificidade de quase 100%. Até o momento não existe nenhum kit comercial disponível para uso na doença de Chagas^{76,78,79}.

Para diagnosticar a doença de Chagas congênita, são solicitados métodos sorológicos para detectar infecção na mãe, enquanto métodos parasitológicos (exame de amostras frescas) e moleculares (PCR) são

solicitados para detectar infecção na criança. O sangue do cordão umbilical ou sangue periférico é obtido durante os primeiros 2 meses de vida. Se os resultados forem positivos ou se houver desejo de fazer o diagnóstico após os primeiros 2 meses, o ELISA e a IFI devem ser solicitados aos 9 a 12 meses, após o desaparecimento do nível de anticorpos maternos transferidos⁷².

No caso da meningoencefalite chagásica em pacientes com AIDS, o diagnóstico exige tomografia computadorizada de crânio – áreas hipodensas únicas ou múltiplas com edema perilesional e efeito de massa com deslocamento da linha média –; biópsia cerebral – encefalite multifocal generalizada, necro-hemorrágica com angeíte obliterante e amastigotas em células gliais, macrófagos e células endoteliais –; e punção lombar⁷⁶.

No caso de cardiopatia chagásica, o diagnóstico demanda a realização de radiografia de tórax (cardiomegalia com ou sem derrame), eletrocardiograma (arritmias e bloqueios), ecocardiograma (microaneurismas, fibrose, diminuição da contratilidade e fração de ejeção anormal), ressonância magnética (ressonância magnética) (anormalidades estruturais) e cintilografia, enquanto para o diagnóstico de doença esofágica de Chagas devem ser solicitadas radiografias de tórax e abdome (série gastroduodenal), manometria e panendoscopia, conforme necessário. O diagnóstico da doença do cólon de Chagas pode ser feito a partir dos resultados obtidos na radiografia abdominal simples, enema opaco e colonoscopia^{72,73}.

9. MANEJO DA DOENÇA DE CHAGAS

O cuidado de pacientes com DC envolve a consideração da terapia medicamentosa antiparasitária e do manejo de doenças de órgãos-alvo e começa com o estadiamento da condição como determinada ou indeterminada. Há um interesse crescente em relação à expansão dos grupos de pacientes aos quais pode ser oferecida terapia antiparasitária, impulsionada pelo acúmulo de dados parasitológicos de apoio e pela promessa em um futuro próximo de cursos de terapia mais curtos e melhor tolerados⁸⁰.

9.1 DETECÇÃO E TRATAMENTO DE DOENÇAS DE ÓRGÃOS FINAIS

Apesar dos relatos de casos de envolvimento de outros sistemas orgânicos, as principais consequências clínicas da infecção por *T. cruzi* no hospedeiro imunocompetente são as doenças cardíacas e gastrointestinais. Na ausência de manifestações clínicas, radiológicas ou eletrocardiográficas de danos a órgãos-alvo, a doença é classificada como indeterminada. Uma questão não respondida no indivíduo assintomático recém-diagnosticado é até que ponto a investigação deve ir para garantir a designação como indeterminada. Um ECG de repouso de 12 derivações e uma radiografia de tórax são obrigatórios – para detecção de defeitos de condução e cardiomiopatia dilatada – e todos os pacientes precisam ser

submetidos à ecocardiografia. A investigação do trato gastrointestinal e a monitorização do ECG Holter de 24 horas são geralmente reservadas para pacientes que relatam sintomas⁸⁰.

9.2 ACOMPANHAMENTO DE DOENÇA INDETERMINADA

Uma vez feita a designação de DC indeterminada – assintomática com radiografia de tórax, ECG e ecocardiograma normais –, os pacientes entram em um programa anual de revisão clínica, de ECG e PCR de *T. cruzi*, cujos objetivos são identificar o desenvolvimento precoce de doença determinada, otimizar o manejo e detectar o surgimento de DNA circulante do *T. cruzi*, o que seria uma indicação para (re)tratamento antiparasitário⁸⁰.

9.3 ACOMPANHAMENTO DE DOENÇA DETERMINADA

Se forem observados defeitos de condução cardíaca, arritmias, anomalias estruturais do miocárdio (incluindo aneurisma) ou tromboembolismo – sintomático ou não – é aconselhável revisão e tratamento cardiológico. Geralmente, o manejo de cada uma segue a mesma abordagem de outras condições que levam à cardiomiopatia dilatada e à perturbação eletrofisiológica, embora a cardiomiopatia chagásica tenda a ser progressiva⁸⁰.

O envolvimento gastrointestinal evidente é menos frequente do que a doença cardíaca, com a qual frequentemente coexiste, embora a avaliação com imagiologia, manometria e endoscopia seja motivada por sintomas, fazendo com que o envolvimento subclínico possa ser sub-reconhecido. As manifestações mais comuns de megaesôfago e megacólon contribuem para a morbidade, mas raramente oferecem risco significativo de mortalidade. A gestão ideal não foi claramente estabelecida⁸⁰.

O megaesôfago não é reversível, portanto o objetivo é reduzir a pressão do esfíncter esofágico inferior (cardíaco), em que os nitratos e a nifedipina podem ser úteis se tolerados, enquanto, como para a acalasia de outras etiologias, a melhoria dos sintomas é relatada após a dilatação endoscópica do balão ou Miotomia de Heller⁸¹. O problema no cólon também não é reversível, pelo que a gestão dos sintomas implica abordagens comportamentais para regular o hábito intestinal e a utilização de laxantes e enemas, conforme necessário. Se complicado por vôlvulo ou comprometimento nutricional, as opções cirúrgicas incluem a ressecção do cólon sigmoide com ou sem preservação do reto⁸⁰.

9.4 TERAPIA ANTIPARASITÁRIA

Estão disponíveis dois agentes com atividade contra o *T. cruzi*: benznidazol e nifurtimox. Há evidências limitadas que sugerem que, em termos de eficácia ou tolerabilidade, há muito o que escolher entre eles, embora o benznidazol seja atualmente de acesso mais fácil. Tanto o nifurtimox quanto o benznidazol apresentam efeitos colaterais significativos e frequentes – o nifurtimox causa náuseas, vômitos e distúrbios neurológicos e

o benznidazol, reações de hipersensibilidade com erupção cutânea e febre – que muitas vezes levam à descontinuação do tratamento⁴⁰.

Uma controvérsia permanente corresponde à capacidade de uma terapia antiparasitária eficaz influenciar a história natural da infecção estabelecida por *T. cruzi*. O benznidazol foi demonstrado em estudo randomizado e controlado para eliminar DNA de *T. cruzi* detectável por PCR da circulação de adultos tratados com doença cardíaca determinada, embora de forma um pouco menos eficaz do que em estudos anteriores de indivíduos com doença indeterminada. Porém, nessa população experimental, que incluiu uma proporção significativa de pacientes com doença cardíaca avançada estabelecida, essa resposta parasitológica não se traduziu em impacto clínico mensurável na progressão ou mortalidade da doença cardíaca, em contraste com dados observacionais anteriores⁸².

Os grupos de pacientes nos quais a eficácia e os resultados clinicamente importantes foram estabelecidos e para os quais o tratamento antiparasitário é agora recomendado são os seguintes⁸³:

- bebês e crianças com infecção congênita;
- meninas e mulheres não grávidas em idade fértil – para prevenir a transmissão vertical; e
- indivíduos com infecção aguda por *T. cruzi*.

Apesar da baixa qualidade das evidências, o tratamento antiparasitário também é agora recomendado para pacientes com doença indeterminada e pode ser particularmente benéfico para aqueles com maior risco de reativação da doença (transplante, HIV e terapia imunossupressora). Por outro lado, a falta de um impacto demonstrável sobre a doença estabelecida, apesar da depuração parasitológica, levou a Organização Pan-Americana da Saúde (OPAS) a não recomendar o tratamento para pacientes com doença determinada, embora com a ressalva de que pode haver casos em que os pacientes e seus médicos decidam fazê-lo⁸³.

Embora o tratamento antiparasitário convencional exija 60 a 90 dias de terapia, há evidências que apoiam respostas parasitológicas sustentadas e não inferiores a regimes mais curtos. Como a maioria das reações adversas ocorre além de duas semanas, o tratamento de 14 dias com benznidazol é particularmente considerado⁸⁴.

REFERÊNCIAS

1. Schofield CJ, Jannin J, Salvatella R. The future of Chagas disease control. *Trends Parasitol.* 2006;22:583–8.
2. Engels D, Savioli L. Reconsidering the underestimated burden caused by neglected tropical diseases. *Trends Parasitol.* 2006;22:363–6.

3. World Health Organization. Chagas disease in Latin America: an epidemiological update based on 2010 estimates. *Wkly Epidemiol Rec.* 2015;90:33–44.
4. Pan American Health Organization. Disponível em: http://www.paho.org/hq/index.php?option=com_content&view=article&id=5856&Itemid=41506&lang=en.
5. Pan American Health Organization. *Neglected Infectious Diseases in the Americas: Success Stories and Innovation to Reach the Neediest.* Pan American Health Organization; 2016.
6. Prata A. Clinical and epidemiological aspects of Chagas disease. *Lancet Infect Dis.* 2001;1:92–100.
7. Vago AR, Andrade LO, Leite AA, d'Ávila Reis D, Macedo AM, Adad SJ, et al. Genetic characterization of *Trypanosoma cruzi* directly from tissues of patients with chronic chagas disease: differential distribution of genetic types into diverse organs. *Am J Pathol.* 2000;156:1805–9.
8. Marin-neto JA, Simões MV, Sarabanda ÁVL. Chagas' heart disease. 1999;72:247–63.
9. Bonney KM. Chagas disease in the 21st century: a public health success or an emerging threat? *Parasite.* 2014;21:11.
10. Lee BY, Bacon KM, Bottazzi ME, Hotez PJ. Global economic burden of Chagas disease: a computational simulation model. *Lancet Infect Dis.* 2013;13:342–8.
11. Abuhab A, Trindade E, Aulicino GB, Fujii S, Bocchi EA, Bacal F. Chagas' cardiomyopathy: the economic burden of an expensive and neglected disease. *Int J Cardiol.* 2013;168:2375–80.
12. Chagas C. Nova tripanozomíase humana: estudos sobre a morfologia e o ciclo evolutivo do *Schizotrypanum cruzi* n. gen, n sp, agente etiológico de nova entidade morbida do homem. *Mem Inst Oswaldo Cruz.* 1909;1:159–218.
13. Kropf SP, Sá MR. The discovery of *Trypanosoma cruzi* and Chagas disease (1908-1909): tropical medicine in Brazil. *História Ciências Saúde Manguinhos.* 2009;16:13–34.
14. Coutinho M, Freire O, Dias JCP. The noble enigma: chagas' nominations for the nobel prize. *Mem Do Instit Oswaldo Cruz.* 1999;94:123–9.
15. Katz N. The brazilian bibliography on chagas disease: some considerations. *Rev Patol Trop.* 2016;45:327–36. Disponível em: <https://revistas.ufg.br/iptsp/article/view/43507>
16. Bestetti RB. The non-award of the nobel prize of 1921 to carlos chagas: a tragic mistake. *J Infect Dis Ther.* 2015;3:3–4.

17. Bestetti RB, Couto LB, Cardinalli-Neto A. When a misperception favors a tragedy: Carlos Chagas and the Nobel Prize of 1921. *Int J Cardiol.* 2013;169:327–30.
18. Segovia JC. Un caso de trypanosomiasis. *Arch Hosp Rosales En San Salvador.* 1913;8:249–54.
19. Ayulo VM, Herrer A. Estudios sobre trypanosomiasis americana en el Perú: I. Observaciones en el departamento de Arequipa. *Rev Peru Med Exp Salud Publica.* 1944;3:96–117.
20. Tejera E. La trypanosomose americaine ou maladie de Chagas au Venezuela. *Bull Soc Pathol Exot.* 1919;12:509–13.
21. de Araujo-Jorge TC, Telleria J, Rios-Dalenz J. History of the discovery of American Trypanosomiasis (Chagas disease). In: Telleira J, Tibayrenc M, editors. *American Trypanosomiasis (First Edition).* Amsterdam: Elsevier Inc; 2010.
22. León Gómez A, Flores Fiállos A, Reyes Quesada L, Bonilla M, Poujol ER, Gómez C. La Enfermad de Chagas en Honduras. *Rev Med Hondureña.* 1960;28:78–83.
23. Gasic G, Bertin V. Epidemiologia de la enfermedad de chagas en Chile. *Rev Chil Pediatr.* 1940;11:561–84.
24. Mazzotti L. Dos casos de enfermedad de Chagas en el estado de Oaxaca. *Gac Med Mex.* 1940;70:417–20.
25. Mazza S. Consideraciones sobre la enfermedad de Chagas en Bolivia. *Prensa Med Arg.* 1942;29:51.
26. Serpa Flórez F. Historia de la Tripanosomiasis Americana en Colombia. *Rev Med.* 2000;22:75–7.
27. Mazza S. La enfermedad de chagas em la republica Argentina. *Mem Inst Oswaldo Cruz.* 1949;47:273–88.
28. Aufderheide AC, Salo W, Madden M, Streitz J, Buikstra J, Guhl F, et al. A 9,000-year record of Chagas' disease. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2004;101:2034–9.
29. Araújo A, Jansen AM, Reinhard K, Ferreira LF. Paleoparasitology of Chagas disease—a review. *Mem Do Inst Oswaldo Cruz.* 2009;104: 9–16.
30. Guhl F, Jaramillo C, Yockteng R, Vallejo GA, Caárdenas-Arroyo F. Trypanosoma cruzi DNA in human mummies. *Lancet.* 1997;349:1370.
31. Lannes-Vieira J, de Araújo-Jorge TC, de Nazaré Correia Soeiro M, Gadelha P, Corrêa-Oliveira R. The centennial of the discovery of Chagas disease: Facing the current challenges. *PLoS Neglect Trop Dis.* 2010;4:4–7.
32. Levine ND, Corliss JO, Cox FEG, Deroux G, Grain J, Honigberg BM, et al. A newly revised classification of the protozoa. *J Protozool.* 1980;27:37–58.

33. Lieke T, Steeg C, Graefe SEB, Fleischer B, Jacobs T. Interaction of natural killer cells with *Trypanosoma cruzi*-infected fibroblasts. *Clin Exp Immunol*. 2006;145:357–64.
34. Rassi A, Marin-Neto JA. Chagas disease. *Lancet*. 2010;375:1388–402.
35. Coura JR. Chagas disease: control, elimination and eradication. Is it possible? *Mem Inst Oswaldo Cruz*. 2013;108:962–7.
36. Gourbière S, Dorn P, Tripet F, Dumonteil E. Genetics and evolution of triatomines: from phylogeny to vector control. *Heredity*. 2012;108:190–202.
37. Schofield CJ, Galvão C. Classification, evolution, and species groups within the Triatominae. *Acta Tropica*. 2009;110:88–100.
38. Garcia MN, O’Day S, Fisher-Hoch S, Gorchakov R, Patino R, Feria Arroyo TP, et al. One health interactions of chagas disease vectors, canid hosts, and human residents along the Texas-Mexico Border. *PLoS Negl Trop Dis*. 2016;10:1–10.
39. Briceño-León R, Galván JM. The social determinants of Chagas disease and the transformations of Latin America. *Mem Inst Oswaldo Cruz*. 2007;102:109–12.
40. Pérez-Molina JA, Molina I. Chagas disease. *Lancet*. 2017;391:82–94.
41. Dias J, Silveira A, Schofield C. The impact of chagas disease control in Latin America - a review. *Mem Inst Oswaldo Cruz*. 2002;97:603–12.
42. Coura JR, Viñas PA, Junqueira ACV. Ecoepidemiology, Short history and control of chagas disease in the endemic countries and the new challenge for non-endemic countries. *Memorias Inst Oswaldo Cruz*. 2014;109:856–62.
43. Carlier Y, Truyens C. Maternal-Fetal Transmission of *Trypanosoma cruzi*. *American Trypanosomiasis Chagas Disease: One Hundred Years of Research: Second Edition, First Edition*. Elsevier Inc; 2017.
44. Kun H, Moore A, Mascola L, Steurer F, Lawrence G, Kubak B, et al. Transmission of *Trypanosoma cruzi* by heart transplantation. *Clin Infect Dis*. 2009;48:1534–40.
45. Fiorelli AI, Santos RHB, Oliveira JL, Lourenço-Filho DD, Dias RR, Oliveira AS, et al. Heart transplantation in 107 cases of Chagas’ disease. *Transpl Proc*. 2011;43:220–4.
46. Howard EJ, Xiong X, Carlier Y, Sosa-Estani S, Buekens P. Frequency of the congenital transmission of *Trypanosoma cruzi*: a systematic review and metaanalysis. *BJOG*. 2014;121:22–33.
47. Brumpt E. *Precis de parasitologie*. *J Parasitol*. 1928;14:277.
48. Dias E. *Estudos sobre o Schizotrypanum cruzi*. Rio de Janeiro: Universidade de Rio de Janeiro; 1933.

49. Mayer H. Infeccion experimental con Trypanosoma cruzi por via digestiva. *An Inst Med Region*. 1961;5:43–8.
50. Shikanai-Yasuda MA, Carvalho NB. Oral transmission of chagas disease. *Clin Infect Dis*. 2012;54:845–52.
51. Silva NN, Clausell DT, Núbilos H, Mello AL, Ossanai J, Rapone T, et al. Surto epidêmico de doença de Chagas com provável contaminação oral. *Rev Inst Med Trop*. 1968;10:265–76.
52. Shaw J, Lainson R, Fraiha H. Considerações sobre a epidemiologia dos primeiros casos autóctones de doença de Chagas registrados em Belém, Pará, Brasil. *Rev Saude Publica*. 1969;3:153–7.
53. Hontebeyrie M, Brenière SF, Aznar C. Other forms of transmission. In: *American Trypanosomiasis, Chagas Disease, One Hundred Years of Research*. 1st ed. 2010. p. 583–97.
54. Browne AJ, Guerra CA, Alves RV, et al. The contemporary distribution of Trypanosoma cruzi infection in humans, alternative hosts and vectors. *Sci Data*. 2017;4:170071.
55. Samuels AM, Clark EH, Galdos-Cardenas G, et al. Epidemiology of and impact of insecticide spraying on Chagas disease in communities in the Bolivian Chaco. *PLoS Negl Trop Dis*. 2013;7(8):e2358.
56. Gascon J, Bern C, Pinazo MJ. Chagas disease in Spain, the United States and other non-endemic countries. *Acta Trop*. 2010;115(1–2):22–27.
57. IOM. World migration report 2020. 2020.
58. Bern C, Montgomery SP. An estimate of the burden of Chagas disease in the United States. *Clin Infect Dis*. 2009;49(5):52–54.
59. Basile L, Jansà JM, Carlier Y, et al. Chagas disease in European countries: the challenge of a surveillance system. *Eurosurveillance*. 2011;16(37):3.
60. World Health Organization. Control y prevención de la enfermedad de Chagas en Europa - Informe de una consulta informal de la OMS. 2009.
61. Imai K, Maeda T, Sayama Y, et al. Chronic Chagas disease with advanced cardiac complications in Japan: case report and literature review. *Parasitol Int*. 2015;64(5):240–242.
62. Jackson Y, Pinto A, Pett S. Chagas disease in Australia and New Zealand: risks and needs for public health interventions. *Trop Med Int Heal*. 2014;19(2):212–218.
64. Sanz MG, De Sario V, Mingo AG, et al. Chagas disease in the United Kingdom: a review of cases at the hospital for Tropical Diseases London 1995–2018. The current state of detection of Chagas disease in the UK. *Travel Med Infect Dis*. 2020;36:101760.

65. Connors EE, Vinetz JM, Weeks JR, Brouwer KC. A global systematic review of Chagas disease prevalence among migrants. *Acta Trop.* 2016;156 (Mc0507):68–78.
66. World Health Organization. Chagas disease in Latin America: an epidemiological update based on 2010 estimates = *Maladie de Chagas en Amérique latine: le point épidémiologique basé sur les estimations de 2010.* *Wkly Epidemiol Rec.* 2015;90(06):33–44.
67. Boscardin SB, Troccoli-Torrecilhas AC, Manarin R, et al. Chagas' disease: an update on immune mechanisms and therapeutic strategies. *J Cell Mol Med.* 2010;14:1273-384.
68. Nardy AF, Freire-de-Lima CG, Morrot A. Immune evasion strategies of *Trypanosoma cruzi*. *J Immunol Res.* 2015;178947: 1-7.
69. Texeira ARL, Hecht MM, Guimaro MC, et al. Pathogenesis of Chagas Disease: parasite persistence and autoimmunity. *Clin Microbiol Rev.* 2011;24:592-630.
70. Asociación Colombiana de Infectología. Guía de atención de la enfermedad de Chagas. Guías de promoción de la salud y prevención de enfermedades en la salud pública, vol. 23; 2007. p. 1-48.
71. Mitelman JE, Descalzo A, Niero F, et al. Consenso de Enfermedad de Chagas-Mazza. *Rev Argent Cardiol.* 2011;79:544-64.
72. Apt W, Heitmann I, Jercic I, et al. Guías clínicas de la enfermedad de Chagas: Parte II. Enfermedad de Chagas en el adulto, la infancia y adolescencia. *Rev Chil Infectol.* 2008;25:194-9.
73. Ministerio de Salud. Guía Clínica Guía de Diagnóstico, Tratamiento y Prevención de la Enfermedad de Chagas. Santiago, vol. 1; 2011. p. 1-38.
74. Apt W, Heitmann I, Jercic I, et al. Guías clínicas de la enfermedad de Chagas: Parte IV. Enfermedad de Chagas en pacientes inmunocomprometidos. *Rev Chil Infectol.* 2008;25:289-92.
75. Cucunubá ZM, Valencia-Hernández CA, Puerta CJ, et al. Primer consenso colombiano sobre Chagas congénito y orientación clínica a mujeres en edad fértil con diagnóstico de Chagas. *Infectio.* 2014;3:1-16.
76. Apt W, Heitmann I, Jercic I, et al. Guías clínicas de la enfermedad de Chagas: Parte V. *Rev Chil Infect.* 2008;25:379-83.
77. Ministerio de Salud. Norma General Técnica Control y Prevención Nacional de la Enfermedad de Chagas. Santiago, vol. 1; 2014. p. 1-98.
78. Instituto Nacional de Salud. Subdirección de Vigilancia y Control en Salud Pública. Protocolo para la vigilancia en Salud Pública de Chagas. Colombia, vol. 1; 2010. p. 1-49.

79. Hermes E, Jara C, Davelois K, et al. Estandarización de la técnica de western blot para el diagnóstico específico de la enfermedad de Chagas utilizando antígenos de excreción/secreción de los epimastigotes de *Trypanosoma cruzi*. *Rev Peru Med Exp Salud Pública*. 2014;31:644-51.
80. Nunes MCP, Beaton A, Acquatella H, et al. Chagas cardiomyopathy: an update of current clinical knowledge and management: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2018;138:e169–e209.
81. Pinazo MJ, Cañas EG, Elizalde JI, et al. Diagnosis, management and treatment of chronic Chagas' gastrointestinal disease in areas where *Trypanosoma cruzi* infection is not endemic. *Gastroenterol Hepatol*. 2010;33(3):191–200.
82. Morillo CA, Marin-Neto JA, Avezum A, et al. Randomized trial of benznidazole for chronic Chagas' cardiomyopathy. *N Engl J Med*. 2015;373(14):1295–1306.
83. Pan American Health Organization. Guidelines for the diagnosis and treatment of Chagas disease; 2019.
84. Torrico F, Gascón J, Barreira F, et al. New regimens of benznidazole monotherapy and in combination with fosravuconazole for treatment of Chagas disease (BENDITA): a phase 2, double-blind, randomised trial. *Lancet Infect Dis*. 2021;21(8):1129–1140.

CAPÍTULO 28

PERSPECTIVAS EMERGENTES SOBRE O PAPEL DOS HORMÔNIOS CARDÍACOS NA DOENÇA CARDIOVASCULAR

Antonio Peretti de Luna Freire Neto;
Camila Lara de la Barrera;
Gabiella Assink de Castro;
Guilherme Marcos Levy Lamella;
Hemerson Casado Gama;
Leonardo Giglio Dragone;
Rízia Kérem Gonçalves Martiniano;
Robson Amaro do Nascimento Xisto;
Rodney de Oliveira.

RESUMO

Os hormônios cardíacos desempenham um papel fundamental na regulação da função cardíaca e na manutenção do equilíbrio hemodinâmico. Dois dos hormônios mais importantes nesse contexto são o peptídeo natriurético atrial (ANP) e o peptídeo natriurético tipo B (BNP), que são secretados principalmente pelas células do músculo cardíaco em resposta ao estiramento das paredes do coração. O ANP e o BNP têm efeitos vasodilatadores, natriuréticos e diuréticos, o que ajuda a reduzir a pressão arterial e o volume sanguíneo, aliviando a carga de trabalho do coração. Eles também inibem a liberação de hormônios vasoconstritores, como a aldosterona e a angiotensina II, desempenhando assim um papel crucial na regulação do volume plasmático e na homeostase cardiovascular. Além disso, os níveis séricos de BNP têm sido amplamente utilizados como biomarcadores no diagnóstico e prognóstico de diversas condições cardíacas, como insuficiência cardíaca congestiva, hipertensão arterial pulmonar e síndrome coronariana aguda. A dosagem de BNP é particularmente útil na identificação precoce de disfunção cardíaca, permitindo uma intervenção terapêutica mais eficaz e melhorando os resultados clínicos. Por outro lado, a disfunção na regulação dos hormônios cardíacos pode contribuir para o desenvolvimento e progressão de doenças cardiovasculares. Por exemplo, a resistência à ação do ANP e do BNP tem sido associada a um pior prognóstico em pacientes com insuficiência cardíaca. Portanto, entender os mecanismos de ação e a regulação desses hormônios é essencial para o desenvolvimento de novas estratégias terapêuticas e biomarcadores para doenças cardíacas.

Palavras-chave: Hormônios cardíacos. Peptídeo natriurético atrial. Peptídeo natriurético tipo B. Regulação hormonal. Insuficiência cardíaca

1. CORAÇÃO ENDÓCRINO

O coração endócrino é uma descoberta relativamente nova. A partir da década de 1960, grânulos observados por microscopia eletrônica em miócitos cardíacos levaram à hipótese de um coração endócrino que poderia sintetizar hormônios peptídicos. A primeira evidência endócrina foi relatada em 1981, quando de Bold et al¹ relataram a existência de um fator natriurético atrial (FNA), capaz de estimular a natriurese renal. A partir dessa constatação, foram identificados a base molecular do fator peptídeo natriurético atrial (ANP) e dois peptídeos estruturalmente relacionados, o peptídeo natriurético tipo B (BNP) e o peptídeo natriurético tipo C (CNP)²⁻⁵.

Hormônios cardíacos, tanto o ANP quanto o BNP são expressos em cardiomiócitos, enquanto o CNP é, principalmente, um regulador local expresso nas células endoteliais, nos condrócitos e no sistema reprodutivo. Embora as primeiras pesquisas sobre bioquímica e biologia de peptídeos sugerissem uma simples maturação pós-tradução de ambos os propeptídeos, hoje sabe-se que os cardiomiócitos endócrinos são células endócrinas totalmente capazes, com um processamento elaborado e variável de peptídeos destinados à liberação. Além disso, o coração endócrino também produz outros peptídeos que podem desempenhar papéis até então não apreciados na regulação cardioendócrina de processos biológicos²⁻⁵.

Rapidamente, o coração endócrino atraiu a atenção clínica. A medição de ANP, BNP e seus precursores moleculares no plasma provou ser útil no diagnóstico de insuficiência cardíaca (IC)⁶⁻⁹. Sua utilidade diagnóstica tem sido estudada na maioria das doenças cardíacas e, embora contenha valor prognóstico para a maioria das doenças, permanece patogeneticamente central na IC em todas as suas formas. Conforme se buscava a medição dos peptídeos natriuréticos, o interesse pelo fenótipo endócrino do coração também aumentou. Uma descoberta importante foi a existência de uma enzima endoproteolítica de processamento cardíaco – a corina –, que parece crítica para a maturação de propeptídeos para os hormônios ativos. Os peptídeos cardíacos também são variavelmente O-glicosilados, que é uma etapa reguladora chave para a maturação em direção aos peptídeos bioativos^{10,11}.

1.1 GRÂNULOS

À princípio, os cardiomiócitos não parecem ser células endócrinas tradicionais. Seu fenótipo é dominado pela orientação muscular estriada, juntamente com suas conexões – junções comunicantes –, com outros cardiomiócitos. Além disso, os núcleos das células não estão localizados em uma extremidade das células, mas sim orientados em função do arranjo muscular de maneira poliploide. Com o desenvolvimento da microscopia

eletrônica, grânulos dentro dos cardiomiócitos atriais também puderam ser visualizados^{1,12}.

Sabe-se que os grânulos fazem parte de uma via regulada para a fusão com a membrana celular e liberação do seu conteúdo para o sangue. Como outros grânulos, os grânulos cardíacos contêm graninhas – uma classe de proteínas chaperonas envolvidas na formação de grânulos e na manutenção de um ambiente químico intragranular (ácido) específico. Duas dessas graninas nos grânulos dos cardiomiócitos são a cromogranina A e a cromogranina B, também importantes para a maturação normal e transporte dos peptídeos natriuréticos¹³⁻¹⁵. Outra granina é a proteína bifuncional peptidil-alfa-amidante monooxigenase (PAM), presente no coração de mamíferos e semelhante à granina e uma enzima catalítica para amidação de peptídeos^{16,17}. A remoção da PAM dos cardiomiócitos resulta na remoção de grânulos, o que ressalta seu papel fundamental na formação granular e na biologia. Para a função enzimática da proteína, no entanto, nenhum peptídeo amidado foi ainda identificado nos grânulos¹⁸⁻²⁰.

Conforme mencionado, os grânulos estão presentes nos cardiomiócitos atriais. Os miócitos ventriculares, por outro lado, não contêm grânulos, pelo menos não nos corações saudáveis^{21,22}. Porém, quando os miócitos ventriculares são submetidos a estresse, seu fenótipo muda para um fenótipo atrial e começa a conter grânulos²³. O conhecimento atual sobre grânulos nas células ventriculares ainda é limitado. Foram relatadas algumas sugestões para armazenamento de peptídeos em miócitos ventriculares normais onde o tecido ventricular, por exemplo, pode armazenar pró-formas de colecistocinina, que é um hormônio intestinal também expresso no coração de mamíferos^{24,25}.

1.2 TRADUÇÃO

Um evento chave na tradução do mRNA em propeptídeo é a remoção do peptídeo sinal. A enzima sinalase cliva um fragmento N-terminal da pré-proestrutura enquanto a tradução ocorre, e o peptídeo sinal é supostamente degradado. Considera-se que os peptídeos de sinal são fios-guia moleculares que garantem a tradução ribossômica na rede de Golgi. Para os peptídeos cardíacos, as pré-próestruturas são, portanto, inexistentes como estruturas independentes²⁶⁻²⁸.

Em contraste ao conceito de que os peptídeos sinal são degradados, os peptídeos sinal dos peptídeos natriuréticos são expressos e identificáveis. Fragmentos dos peptídeos sinalizadores também são liberados na circulação e podem ser quantificados no plasma. A forma como estes peptídeos deixam os cardiomiócitos ainda não foi esclarecida, mas dados sugerem que sua liberação pode ser rápida e preceder a liberação da apoptose celular e da lise da membrana. Como os peptídeos sinalizadores geralmente são hidrofóbicos, pode-se especular que eles sejam transportados por outro peptídeo ou proteína, possivelmente por uma granina²⁶⁻²⁸.

1.3 O-GLICOSILAÇÃO

Um dos primeiros eventos pós-tradução na maturação do propeptídeo é a O-glicosilação. Essa alteração complexa envolve a adição de uma porção à base de açúcar no átomo de oxigênio livre dos resíduos de serina e/ou treonina no propeptídeo. Embora se considerasse que a O-glicosilação era uma característica de proteínas maiores, agora sabe-se que os hormônios peptídicos também são glicosilados. Para os peptídeos natriuréticos cardíacos, especulou-se há muito tempo que as pró-estruturas foram modificadas, pois seu comportamento bioquímico, por exemplo, na eluição cromatográfica, indicava a presença de formas maiores do que a sequência primária indicada²⁹⁻³¹. A desglicosilação bioquímica do proBNP endógeno mostrou que o tamanho molecular poderia ser reduzido à massa primária calculada, sugerindo a O-glicosilação³².

Desde então, a identificação da glicosilação em proANP, proBNP e proCNP está em andamento³³⁻³⁶. Uma característica dessa alteração é a glicosilação variável de resíduos próximos aos locais de clivagem endoproteolítica. Um local parece ser um regulador da maturação do hormônio bioativo, onde a glicosilação bloqueia a endoprotease e evita a maturação e bioatividade³⁷. Uma outra descoberta decorrente da identificação de pró-formas glicosiladas é a O-glicosilação no bioativo real, por exemplo, hormônios de ligação ao receptor³³.

1.4 ENDOPROTEÓLISE

Com a identificação dos genes que codificam os peptídeos natriuréticos cardíacos, ficou claro que a endoproteólise estava envolvida na fase pós-tradução da expressão do peptídeo. Os três peptídeos natriuréticos constituem a parte C-terminal das pró-estruturas e o local comum para endoproteólise no proBNP e proCNP é um motivo “Arg-XX-Arg” localizado no terminal N dos hormônios identificados. O pró-hormônio convertase envolvido nessa clivagem é a furina, uma serina protease expressa na maioria das células^{10,11}.

O ProANP, por outro lado, é clivado por uma protease localizada nos cardiomiócitos, por exemplo, a corina. A corina está localizada dentro da membrana celular, o que sugere que essa clivagem é um evento tardio na via regulada, possivelmente até uma clivagem que ocorre durante a fusão granular com a membrana celular. A corina também está presente na circulação³⁸, podendo causar clivagem e maturação final do peptídeo pró-natriurético após a liberação celular. Os peptídeos natriuréticos maduros estão presentes em grânulos, o que significa que a clivagem transmembrana pode não ser o único caminho bioquímico para o ANP bioativo³⁹. Outras convertases pró-hormonais também estão presentes nos miócitos cardíacos. O pró-hormônio convertase 1/3, assim como a pró-hormônio convertase 2, foram relatadas em miócitos cardíacos⁴⁰⁻⁴².

1.5 OUTRAS MODIFICAÇÕES

As alterações pós-tradução também incluem modificações de aminoácidos, por exemplo, fosforilação, sulfatação, acetilação e amidação C-terminal. Nenhuma dessas alterações foi relatada nos peptídeos natriuréticos cardíacos. Porém, todas parecem possíveis no coração endócrino. Pela capacidade de O-sulfatação, as enzimas responsáveis são as tirosilproteínas sulfotransferases, presentes no tecido cardíaco. Além disso, ocorre sulfatação do conteúdo granular⁴³.

Os miócitos cardíacos expressam o gene CCK e o peptídeo resultante é sulfatado em 3 resíduos de tirosil²⁴. Como a adição de um grupo sulfato a um peptídeo representa apenas uma alteração menor na massa molecular, deve-se considerar que as pró-estruturas dos peptídeos natriuréticos contêm resíduos de tirosil sulfatados. Paralelamente à proCCK sulfatada no coração, a cromogranina A cardíaca também é uma proteína sulfatada. Para a fosforilação, um relatório sugeriu que a fosforilação no ANP bioativo pode ser um importante regulador da ligação ao receptor e da sinalização a jusante⁴⁴.

A possibilidade de amidação do conteúdo peptídico nos grânulos cardíacos ainda não foi esclarecida. Conforme mencionado, a enzima de amidação PAM é expressa nos grânulos atriais, mas apenas dois peptídeos amidados no coração endócrino foram identificados, CCK e adrenomedulina. Para a adrenomedulina, a expressão está envolvida no desenvolvimento cardíaco, assim como na IC, e o padrão de expressão parece se ajustar à expressão regional do PAM, que ocorre principalmente nos cardiomiócitos nos átrios. Uma característica no processo enzimático relacionado ao PAM é um motivo peptídico envolvendo um resíduo de glicina C-terminal como doador de amida. Embora os peptídeos natriuréticos não sejam estruturas relevantes para a amidação, pode ser que fragmentos de outros propeptídeos e proteínas granulares possam ser amidados. Como a purificação na característica de amidação é muito difícil, é preciso considerar que os peptídeos identificados nos grânulos também podem conter essa modificação, que envolve bioatividade como um peptídeo segregado²⁴.

1.6 SECREÇÃO

Os grânulos cardíacos se fundem com a membrana celular e liberam seu conteúdo na circulação. Devido à forma regulada de secreção celular, os grânulos são formados na via secretora do aparelho de Golgi. Ainda não está claro se os grânulos são formados e depois embalados com peptídeos ou se os propeptídeos imaturos se agregam e depois surgem na rede de Golgi. Porém, o proANP como estrutura propeptídica pode se agregar, o que requer a presença de cálcio^{45,46}. Além disso, a eliminação da parte C-terminal do proANP não afeta a formação granular, mas a remoção da parte N-terminal dispensa a formação granular. Esse fenótipo também foi observado em camundongos com o gene ANP completo deletado⁴⁷. Também foi observada uma falta de grânulos em células cardíacas desprovidas de PAM, o que

ressalta o papel da granina do PAM no coração. Até onde se sabe, a cromogranina A e a cromogranina B não foram silenciadas seletivamente nas células cardíacas e seu papel na formação granular no coração não está, portanto, esclarecido¹⁹.

Os grânulos que atingem a membrana celular são fundidos por sinalização extra ou intracelular. A visão tradicional sobre o estímulo da secreção cardíaca se baseia no estiramento mecânico, às vezes referido como tensão, dos miócitos cardíacos. Em fisiologia, isso faz sentido teleológico, uma vez que as câmaras cardíacas estão localizadas no centro do sistema circulatório. Assim, alterações na pré e pós-carga serão registradas pelos miócitos cardíacos, que poderão responder com aumento da contratilidade, aumento do ritmo cardíaco e liberação de potentes peptídeos que atuam no sistema circulatório. Três mecanismos estão envolvidos na secreção estimulada de peptídeos natriuréticos, principalmente por meio da estimulação mediada por estiramento de receptores acoplados a G, assim como por vários secretagogos, incluindo angiotensina e endotelina⁹. Foi demonstrado que as citocinas também estimulam a secreção, possivelmente por meio da ativação da p38 intracelular. O último mecanismo de estimulação parece estar relacionado apenas à secreção de grânulos contendo BNP, sugerindo o BNP em circulação como um marcador específico em transplante cardíaco e rejeição de órgãos^{48,49}.

2. A FAMÍLIA DOS PEPTÍDEOS NATRIURÉTICOS

Em 1981, de Bold et al¹ demonstraram a síntese por miócitos atriais do fator natriurético atrial (FNA), então denominado peptídeo natriurético atrial (ANP). O peptídeo natriurético cerebral ou peptídeo natriurético tipo B (BNP), inicialmente descoberto em 1988 no cérebro de porco⁴, está na realidade localizado principalmente nos cardiomiócitos atriais. Um terceiro peptídeo pertencente a essa família, o peptídeo natriurético tipo C (CNP), está localizado em um nível relativamente baixo em indivíduos saudáveis no sistema nervoso central (SNC), condrócitos e no sistema cardiovascular – células endoteliais, cardiomiócitos e fibroblastos⁵⁰.

A expressão gênica cardíaca e os níveis plasmáticos de CNP estão aumentados em pacientes com insuficiência cardíaca (IC) e associados a um fenótipo de alto risco. As funções endógenas do CNP incluem o controle do tônus vascular, angiogênese, modulação do fluxo sanguíneo coronariano, proliferação de células musculares lisas e endoteliais, fibrose e hipertrofia cardíaca e ativação de leucócitos⁵⁰. Quarto membro dessa família, a urodilatina é sintetizada e secretada pelo túbulo distal dos néfrons e é detectada apenas na urina. A urodilatina interage de forma parácrina com canais sensíveis de amilorida de sódio para promover diurese e natriurese e, assim, participa da regulação hidrossódica⁵¹.

2.2 ESTRUTURA, SÍNTESE E SECREÇÃO

Esses peptídeos são sintetizados na forma de pró-hormônios, produzidos principalmente pelos tecidos cardiovasculares, cerebrais e renais. São caracterizados por uma estrutura de anel comum de 17 aminoácidos, fechado por uma ligação dissulfeto entre duas cisteínas essenciais para sua atividade biológica. O ANP e o BNP são codificados por genes distintos – Nppa e Nppb, respectivamente –, mas localizados no mesmo cromossomo. Suas expressões em cardiomiócitos foram identificadas principalmente no nível atrial^{52,53}. Outras células também sintetizam e secretam ANP e BNP, como fibroblastos, células endoteliais, células imunológicas – neutrófilos, células T e macrófagos –, células-tronco hematopoiéticas progenitoras embrionárias, células musculares satélites e precursores cardíacos⁵⁴.

O pré-proANP humano é composto por 151 aminoácidos, depois clivado em 126 aminoácidos proANP, principal forma de armazenamento nos grânulos atriais. Rapidamente, o proANP é clivado após secreção pela corina, uma serina endoprotease transmembrana, para formar o ANP biologicamente ativo (28 aminoácidos) e o fragmento N-terminal biologicamente inativo (NT-proANP, 98 aminoácidos). O ANP também está presente em outros tecidos, como os ventrículos cardíacos e os rins, mas em concentrações mais baixas. A urodilatina resulta de um processo alternativo de clivagem do ANP 32 aminoácidos por uma protease desconhecida e desempenha um papel na regulação da excreção renal hidrossódica por um efeito parácrino⁵¹. Em resposta a variações no volume atrial – induzindo assim o estiramento do tecido – em vez de uma mudança na pressão atrial, o ANP – com meia-vida plasmática de 3 a 5 minutos – é secretado a partir de um conjunto de peptídeos previamente sintetizados e armazenado em grânulos em cardiomiócitos atriais⁵⁵.

O BNP humano é inicialmente sintetizado como 134 aminoácidos pré-pró-hormônio, clivado em 108 aminoácidos de cardiomiócitos proBNP, que por sua vez serão clivados por corina ou furina em 32 aminoácidos de BNP biologicamente ativo e 76 aminoácidos de NT-proBNP biologicamente inativo. ProBNP, BNP e NT-proBNP são secretados e podem ser medidos no plasma. Embora o BNP seja principalmente coarmazenado com o ANP em grânulos atriais em indivíduos saudáveis, ele também pode ser sintetizado em cardiomiócitos ventriculares em níveis significativos em condições de IC, mas não será armazenado em grânulos nesse último caso. A regulação da transcrição e excreção do gene BNP se baseia essencialmente no grau de estiramento da parede miocárdica, resultante da sobrecarga de volume e/ou aumento do gradiente transmural. As meias-vidas do BNP e do NT-proBNP são de cerca de 20 e 120 minutos, respectivamente⁵³.

2.3 RECEPTORES E LIBERAÇÃO

Existem três tipos de receptores NP⁵⁶:

- Receptores de peptídeos natriuréticos dos tipos A (NPR-A) e B (NPR-B), também conhecidos como guanilil ciclases particuladas e biologicamente ativas; e
- Receptor tipo C (NPR-C), atuando como um receptor de depuração.

Os NPs exercem os seus efeitos fisiológicos se ligando aos receptores de alta afinidade, NPR-A para ANP e BNP, NPR-B para CNP. O potencial de ligação das NPs aos seus receptores é o seguinte: NPR-A = ANP \geq BNP > CNP; NPR-B = CNP \geq ANP > BNP; NPR-C = ANP \geq CNP > BNP⁵⁶. Acoplados à guanilil ciclase, esses receptores são distribuídos por todo o organismo, incluindo coração, cérebro, rins, suprarrenais, pulmões, íleo terminal, aorta, fibroblastos e adipócitos. O NPR-A e o NPR-B são compostos por 3 domínios⁵⁶:

- Um segmento extracelular de aproximadamente 450 aminoácidos, que reconhece e fixa o NP;
- Um segmento transmembranar curto e uma região intracelular de cerca de 570 aminoácidos, composta por uma pseudoquinase ou domínio de homologia de quinase; e
- Um domínio dímero e o domínio de atividade da guanilil ciclase, responsável pela síntese do cGMP, o segundo mensageiro das NPS.

A NPR-C está presente nos rins, nos níveis glomerular e vascular, na parede vascular, nas suprarrenais, no coração, no mesentério, na placenta, nos pulmões e no cérebro. Seu domínio extracelular é cerca de 30% idêntico ao de NPR-A e NPR-B, mas esse receptor contém apenas 37 aminoácidos intracelulares sem um domínio de atividade de guanilil ciclase, mas com uma função de sinalização potencial⁵⁷.

Dois mecanismos principais participam na depuração de peptídeos cardíacos⁵⁸:

- Um mecanismo celular, por meio da internalização da membrana do complexo ligante-NPR-C, seguido por uma hidrólise lisossomal de NP e uma reciclagem do NPR-C na superfície celular; e
- Um mecanismo enzimático, por meio da ação de uma enzima proteolítica de clivagem, a neprilisina (NEP).

Evidências crescentes, no entanto, apoiam que outras proteases desempenham um papel na eliminação de NPs. Foi demonstrado que a meprina A está envolvida na clivagem N-terminal inicial do BNP, e considera-se que a meprina A e a NEP trabalham juntas na depuração do BNP. Além disso, os NPs são inativados pela ação da dipeptidil peptidase-4 (DPP IV) e da enzima degradadora da insulina (IDE), pertencentes à família das metaloproteínas⁵⁹. Além desses dois mecanismos de depuração, há também excreção urinária de NP⁶⁰.

2.4 CAMINHOS DE SINALIZAÇÃO

A ligação de agonistas a NPR-A e NPR-B induz uma mudança conformacional, que remove a inibição exercida pelo domínio pseudoquinase

no sítio da enzima, permitindo a síntese intracelular de cGMP a partir de trifosfato de guanosina com aumento nos níveis circulantes e urinários de cGMP. Os alvos intracelulares do cGMP são proteínas quinases G dependentes de cGMP dos tipos I e II (PKG-I e II), canais controlados por nucleotídeos cíclicos (CNGC) e PDEs específicas que controlam diretamente o nível de nucleotídeos cíclicos e, mais particularmente, o do cGMP^{61,62}.

2.4.1 Proteína quinase G dos tipos I e II

O efeito vasorrelaxante das NPs na musculatura lisa vascular é parcialmente mediado pela PKG-I, abundante em particular nos cardiomiócitos e no sistema vascular. Reduz a presença de Ca²⁺ intracelular por diversas ações sinérgicas⁶³:

- Aumento da produção de Ca²⁺ pela membrana;
- Diminuição da entrada de Ca²⁺ pela membrana;
- Sequestro de Ca²⁺ no retículo sarcoplasmático; e
- Diminuição da mobilização de Ca²⁺.

Todas essas ações diminuem a sensibilidade dos elementos contráteis ao Ca²⁺ e promovem o relaxamento muscular. Essas ações sinérgicas de PKG-I são realizadas por meio da fosforilação dos canais de Ca²⁺ dependentes de voltagem, canais dependentes de K⁺ /Ca²⁺ (canais BK e K ATP), bomba transmembrana de Ca²⁺ -ATPase, bomba transmembrana de Ca²⁺ -ATPase, receptor de trifosfato de inositol e fosfolambanos localizados na membrana do retículo sarcoplasmático⁶³. A proteína quinase G do tipo II é uma enzima de membrana ausente no sistema cardiovascular, mas presente no rim, onde exerce ação tubular proximal ao inibir a reabsorção de Na⁺ pelo trocador Na⁺ /H⁺ (NHE3) e ação sobre células justa-glomerulares, inibindo a secreção de renina e, portanto, a síntese de angiotensina II e aldosterona, resultando em uma diminuição distal na reabsorção de água e sódio⁶⁴.

Mais do que um receptor de depuração – embora não possua atividades de guanilil ciclase e quinase – o NPR-C é considerado biologicamente ativo. Combinado com um domínio intracelular de ativação da subunidade α da proteína G_i, o NPR-C ativado inibiria a atividade da adenilil ciclase e diminuiria o nível intracelular de adenosina 3',5'-monofosfato cíclico (cAMP), que modula a fosfolipase C (PLC), quinase relacionada ao sinal extracelular (ERK) 1/2 e proteína quinase B (Akt). Assim, sua estimulação inibiria a proliferação de células musculares lisas vasculares por meio da via da proteína quinase ativada por mitógeno (MAPK) e da via da fosfo-inositol 3 quinase (PI3-quinase)⁵⁰.

De forma geral, foi sugerido que os efeitos atribuídos ao ANP, BNP ou CNP, mas não explicados por um aumento no cGMP, poderiam ser atribuídos à estimulação do NPR-C pelos NPs. Esses efeitos estariam relacionados à inibição das secreções de aldosterona, renina e vasopressina pelo ANP, assim como ao efeito antiproliferativo do ANP e do BNP. Considera-se que a ativação biológica do NPR-C esteja envolvida em muitas

doenças, como hipertensão, obesidade, doença coronariana ou IC⁶⁵. Nesse contexto, está estabelecido que diferentes disfunções dos PDEs também estão envolvidas nestas patologias⁶².

2.4.2 Fosfodiesterases de nucleotídeos cíclicos (PDEs)

Os peptídeos natriuréticos atuam no nível do coração, estimulando a síntese de nucleotídeos cíclicos, como o cGMP. Os PDEs, responsáveis pela sua hidrólise, coordenam as respostas fisiológicas e hormonais sob condições normais e patológicas, controlando o sinalossoma nas cascatas de fosforilação e a expressão de genes dependentes de nucleotídeos cíclicos. Por isso, esse caminho de regulação do cGMP mediado pelos NPs não deve ser negligenciado. As fosfodiesterases de nucleotídeos cíclicos representam uma superfamília enzimática que consiste em 11 famílias de genes (PDE1 a PDE11). Cada família inclui 1 a 4 genes distintos, representando um conjunto de mais de 20 genes em mamíferos que codificam mais de 100 proteínas ou isoenzimas diferentes^{62,66-68}.

Fosfodiesterases de nucleotídeos cíclicos geralmente existem na forma de dímeros. Suas estruturas monoméricas têm uma estrutura comum de três domínios distintos. O domínio regulador N-terminal caracteriza cada família e suas variantes. O domínio catalítico, consistindo de cerca de 350 aminoácidos, é relativamente preservado. A multiplicidade de propriedades bioquímicas e estruturais das PDEs, suas especificidades teciduais, distribuições subcelulares, regulações transcricionais e pós-transcricionais permitem isoenzimas PDE alteradas durante uma patologia, com a finalidade de evitar ou reduzir os efeitos adversos induzidos por tratamentos não específicos. Em relação às doenças cardiovasculares, alterações de sinalização intracelular induzidas pela desregulação principalmente das PDEs cardíacas poderiam explicar algumas dificuldades terapêuticas encontradas⁶⁶⁻⁶⁸.

2.5 EFEITOS FISIOLÓGICOS DO ANP E DO BNP

Devido à ampla distribuição da NPR-A, os efeitos biológicos das NPs são vários e promovem principalmente uma redução do volume sanguíneo e da pressão arterial.

2.5.1 Efeitos renais

Os potentes efeitos natriuréticos e diuréticos do ANP e do BNP são mediados principalmente pela PKG-II presente nas células epiteliais dos diferentes segmentos do néfron. Esses efeitos estão relacionados ao aumento da taxa de ultrafiltração glomerular e da fração de filtração, inibição do canal apical de sódio sensível à amilorida e da bomba basal-lateral de Na⁺/K⁺ + adenosina trifosfatase, promovendo redução da reabsorção de sódio no tubo coletor, aumentando a excreção urinária de sódio⁶⁹.

O aumento da taxa de filtração glomerular e da fração de filtração resulta da dilatação das arteríolas aferentes associada à constrição das

arteríolas eferentes (mediada pela PKG-I), levando ao aumento da pressão hidrostática capilar glomerular. Esses efeitos promovem a ultrafiltração e também contribuem para a redução do gradiente de sódio e da reabsorção de água⁷⁰. Além disso, o ANP inibe o sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) e, com isso, reduz o transporte de sódio e água induzido pela angiotensina II no túbulo proximal, a secreção de renina pelas células granulares justaglomerulares e a síntese de aldosterona pelas glândulas suprarrenais⁷¹.

2.5.2 Efeitos cardiovasculares

Embora esse efeito não reflita uma ação endócrina, mas sim autócrina, o BNP tem um efeito lusitrópico positivo ao promover o relaxamento miocárdico e, portanto, o enchimento ventricular⁷². No nível vascular, dois mecanismos principais são responsáveis pela ação do ANP e do BNP – o relaxamento do tônus da musculatura lisa vascular e, portanto, da resistência periférica, estimulando a síntese de monóxido de nitrogênio (NO); e a inibição do SRAA, por um lado, e o aumento na permeabilidade capilar levando a um aumento no hematócrito, por outro. O aumento da permeabilidade capilar parece ser o principal efeito das NPs em condições fisiológicas⁷³.

2.5.3 Efeitos nos sistemas neuro-hormonais

O ANP modula a atividade do sistema nervoso autônomo. Reduz a atividade dos barorreceptores e dos quimiorreceptores cardíacos e pulmonares, inibindo as vias eferentes simpáticas para o coração. Essa redução na atividade simpática e aumento da atividade vagal leva a uma diminuição na frequência cardíaca e no débito. A inibição da atividade simpática renal pelo ANP e BNP também promove diminuição da liberação de renina e reabsorção de sódio. Tanto o ANP quanto o BNP contribuem para a redução do volume sanguíneo ao inibir a sede, a ingestão de sal e a secreção de arginina vasopressina induzida pela angiotensina II na glândula pituitária, inibindo assim a reabsorção de água pelas aquaporinas tipo 2 no coletor principal renal^{74,75}.

2.5.4 Efeitos celulares

O ANP inibe a proliferação de células musculares lisas vasculares e a hipertrofia induzida pela angiotensina II em condições de cultura celular, enquanto o BNP inibe a remodelação cardíaca por efeitos antifibróticos^{76,77}. Os NPs também regulam os processos de diferenciação e proliferação de cardiomiócitos durante a vida embrionária, levando a altos níveis de BNP durante a gestação no coração embrionário, juntamente com um alto nível plasmático de BNP no nascimento, que depois diminui gradualmente para se estabilizar por volta dos 10 anos de idade⁷⁸⁻⁸⁰.

Os NPs também contam com propriedades citoprotetoras. Eles limitaram o tamanho de um infarto causado por ligadura-reperusão coronária

em um modelo cardíaco de ratos isolados. Esse fenômeno de pré-condicionamento estaria associado a um aumento no cGMP e envolveria a abertura dos canais K ATP mitocondriais⁸¹. As propriedades antiapoptóticas e antioxidantes do BNP também foram identificadas, mas permanecem controversas⁸²⁻⁸⁴. No músculo esquelético, o BNP recombinante previne os efeitos deletérios da isquemia-reperfusão, reduzindo a disfunção da cadeia respiratória mitocondrial, a produção de espécies reativas de oxigênio (ROS) e a apoptose, possivelmente envolvendo a abertura dos canais K ATP mitocondriais⁸⁵.

2.5.5 Efeitos no tecido adiposo

Por meio de ações sobre a perilipina A e a lipase hormônio sensível (HSL) secundárias à ativação da via cGMP/PKG-I, os NPs regulam a expansão do tecido adiposo visceral por lipólise e participam do estado caquético dos estágios avançados da IC. Eles estão envolvidos no metabolismo lipídico, promovendo a biogênese mitocondrial e o gasto energético dos adipócitos através da via p38 MAPK. Também foi proposto que os NPs podem desempenhar um papel na patogênese da síndrome metabólica, onde é observada uma concentração circulante de NP abaixo do esperado⁸⁶⁻⁸⁸. A força das relações entre NP (MR-proANP) e índice de massa corporal, circunferência da cintura e pressão arterial diastólica foi significativamente maior entre os adultos jovens em comparação a adolescentes. Estas concentrações circulantes mais baixas de NPs poderiam desempenhar um papel nos estágios iniciais do desenvolvimento da hipertensão⁸⁹.

3. MEDIÇÃO DE HORMÔNIOS CARDÍACOS EM PACIENTES COM SUSPEITA DE IC

A insuficiência cardíaca (IC) é um importante problema de saúde pública mundial. Somente nos Estados Unidos, afeta quase 5 milhões de pessoas, sendo responsável por aproximadamente 1 milhão de hospitalizações e 50 mil mortes a cada ano⁹⁰. A prevalência de IC sintomática na Europa é estimada em cerca de 0,4 a 2%⁹¹. Estima-se que o aumento da esperança média de vida, juntamente com a melhoria das taxas de sobrevivência em pacientes com outras doenças cardiovasculares e após infarto do miocárdio, resulte em um aumento significativo na prevalência de IC no futuro e que a forma assintomática da disfunção sistólica do ventrículo esquerdo seja tão comum quanto a IC congestiva sintomática⁹².

A precisão do diagnóstico de IC apenas por meios clínicos é, muitas vezes, inadequada, especialmente em mulheres, idosos ou obesos, e quando estão presentes doenças pulmonares e cardíacas crônicas associadas^{93,94}. O diagnóstico de IC congestiva foi baseado na gravidade dos sintomas, assim como no eletrocardiograma e na radiografia de tórax. A ecocardiografia fornece informações diagnósticas e prognósticas específicas, mas não é adequada para triagem ou diagnóstico rápido à beira do leito. Medições

invasivas – angiografia coronária, monitoramento hemodinâmico – fornecem um indicador objetivo da gravidade da IC, mas nenhuma delas é indicada como procedimento de rotina⁹¹.

Assim, há necessidade de testes bioquímicos de diagnóstico de comprometimento cardíaco. Os hormônios cardíacos surgiram como marcadores potencialmente úteis que podem auxiliar no diagnóstico de IC. As diretrizes para o diagnóstico e tratamento da IC crônica da European Society of Cardiology (ESC) consideram que os níveis circulantes de peptídeos natriuréticos podem ser mais úteis clinicamente, como um teste de exclusão devido a valores preditivos negativos consistentes e muito elevados⁹¹. De acordo com as diretrizes práticas do American College of Cardiology/American Heart Association (ACC/AHA) para avaliação e tratamento da IC, o papel do BNP sanguíneo na identificação de pacientes com insuficiência cardíaca congestiva ainda precisa ser totalmente esclarecido⁹⁵.

Estudos iniciais demonstraram que os níveis plasmáticos de ANP estão elevados em pacientes com IC congestiva sintomática, proporcionalmente à gravidade da doença⁹⁶⁻⁹⁸. Posteriormente, estudos demonstraram que o ANP e o N-ANP plasmáticos também estão elevados em pacientes assintomáticos com disfunção ventricular esquerda, embora menos do que em pacientes com sintomas óbvios de IC^{99,100}. As concentrações de BNP têm sido usadas para avaliar a gravidade da IC^{101,102}.

As concentrações de BNP em pacientes com IC se correlacionam com a classe funcional da NYHA, hemodinâmica, pressão de enchimento ventricular esquerdo medida invasivamente, fração de ejeção do ventrículo esquerdo medida por angiografia com radionuclídeos e ecocardiografia e com outros índices de IC, como a pressão de oclusão da artéria pulmonar¹⁰³. A concentração de BNP pode ser utilizada como alternativa ao teste de caminhada de 6 minutos para avaliar a gravidade da IC e prever a capacidade funcional em pacientes com IC crônica^{104,105}. Foi relatado que o BNP e o N-BNP estão correlacionados entre si e com a fração de ejeção do ventrículo esquerdo. Além disso, o aumento do N-BNP é 4 vezes maior do que o do BNP em indivíduos com disfunção ventricular esquerda moderada. Os valores plasmáticos de BNP aumentam durante a sobrecarga do ventrículo direito¹⁰⁶.

A medição do nível hormonal cardíaco pode ser útil para identificar pacientes com suspeita de IC que precisam de avaliação diagnóstica adicional, especialmente quando a ecocardiografia não está prontamente disponível, ou para complementar a ecocardiografia. Lerman et al⁹⁹ demonstraram que o N-ANP aumentou consistentemente em pacientes classe I da NYHA com disfunção ventricular esquerda assintomática e foi mais sensível e específico que o ANP. Posteriormente, vários estudos examinaram o valor diagnóstico de diferentes peptídeos natriuréticos em relação à disfunção sistólica do ventrículo esquerdo na população em geral, em um estudo de base populacional, em programas de exames de saúde,

clínica geral, indivíduos de alto risco, indivíduos com suposta IC, indivíduos submetidos a cateterismo cardíaco, no ambiente de atendimento de urgência e em pacientes após infarto do miocárdio¹⁰⁷⁻¹¹¹.

Cowie et al¹¹² mostraram como o BNP poderia descartar IC congestiva em indivíduos recentemente sintomáticos e identificar pacientes que precisam de investigação adicional na clínica geral. Um nível de BNP de 22,2 pmol/litro ou superior teve sensibilidade de 97%, especificidade de 84% e valor preditivo positivo de 70%. Em relatório, Nielsen et al¹⁰⁹ avaliaram o valor diagnóstico do BNP em indivíduos sem sintomas agudos de IC na população geral. Os resultados sugerem que indivíduos de baixo e alto risco podem ser identificados por parâmetros clínicos simples, e um ensaio subsequente de BNP sensível exclui significativamente a disfunção sistólica do ventrículo esquerdo em indivíduos com menos de 75 anos de idade e em risco. A triagem pelo BNP antes do ecocardiograma foi mais custo-efetiva do que encaminhar todos os indivíduos para ecocardiografia.

A experiência clínica sugere que o BNP pode ter utilidade no atendimento de urgência, onde tem sido usado para discriminar com precisão a dispneia aguda devido à IC congestiva de outras causas¹¹³. Em uma amostra multinacional de homens e mulheres atendidos no departamento de emergência com dispneia aguda, a medição do BNP teria acrescentado no diagnóstico final de IC congestiva. Nos pacientes com probabilidade intermediária de IC congestiva, o BNP teria esclarecido o diagnóstico na maioria dos casos¹¹¹. Nos indivíduos com níveis plasmáticos de BNP normais, outras causas de dispneia devem ser consideradas. Porém, foi relatada uma dispersão mais ampla dos níveis de BNP em pacientes com doenças pulmonares e dispneia grave¹¹⁴.

Os hormônios cardíacos plasmáticos também estão elevados em pacientes com hipertrofia ventricular esquerda e disfunção diastólica ventricular esquerda^{115,116}. Foi relatado que os níveis plasmáticos de hormônios cardíacos se correlacionam com a massa ventricular esquerda em pacientes com hipertensão^{115,116}, embora nenhuma correlação entre a massa ventricular esquerda e o N-BNP tenha sido encontrada no estudo de Talwar et al¹¹⁷. O nível plasmático de N-ANP também está correlacionado com a massa ventricular esquerda na população em geral. Lang et al¹¹⁸ encontraram níveis elevados de BNP e ANP plasmáticos em pacientes com disfunção diastólica isolada, na ausência de insuficiência sistólica ou hipertrofia ventricular esquerda.

Embora sejam necessários mais estudos clínicos para estabelecer o papel ideal dos hormônios cardíacos no diagnóstico da IC e nas estratégias de rastreamento, sua medição é relevante para o tratamento de pacientes com suspeita da condição. O N-ANP, o BNP e o N-BNP parecem fornecer informações qualitativamente semelhantes. A incorporação da dosagem hormonal cardíaca na avaliação clínica auxilia no diagnóstico de IC por disfunção sistólica e/ou diastólica do ventrículo esquerdo, sendo um nível normal de BNP um indicativo de exclusão de diagnóstico de IC

descompensada e um BNP acentuadamente elevado em pacientes com sintomas agudos de início recente um alto valor preditivo positivo para IC. O valor preditivo negativo dos hormônios cardíacos é especialmente alto quando são avaliados indivíduos com alto risco de disfunção ventricular esquerda¹¹⁹.

Deve-se notar, entretanto, que elevações moderadas dos hormônios cardíacos plasmáticos precisam de especificidade. Além da IC congestiva, infarto do miocárdio, hipertrofia ventricular, cardiomiopatia, doenças valvares, taquicardias, insuficiência renal e doenças pulmonares podem aumentar os níveis de peptídeos natriuréticos. Na IC tratada, mesmo na presença de comprometimento sustentado da fração de ejeção do ventrículo esquerdo, os peptídeos natriuréticos plasmáticos podem retornar à faixa normal e, portanto, como teste de triagem em pacientes com diagnóstico provisório de IC que estão sintomaticamente bem e estabelecidos na terapia de longo prazo, o BNP pode ser insuficiente. Os dados também indicam que são necessários valores específicos para idade e sexo¹¹⁹.

REFERÊNCIAS

1. de Bold AJ, Borenstein HB, Veress AT, Sonnenberg H. A rapid and potent natriuretic response to intravenous injection of atrial myocardial extract in rats. *Life Sci.* 1981;28:89–94.
2. Flynn TG, de Bold ML, de Bold AJ. The amino acid sequence of an atrial peptide with potent diuretic and natriuretic properties. *Biochem Biophys Res Commun.* 1983;117:859–865.
3. Kangawa K, Matsuo H. Purification and complete amino acid sequence of alpha-human atrial natriuretic polypeptide (alpha hANP). *Biochem Biophys Res Commun.* 1984;118:131–139.
4. Sudoh T, Kangawa K, Minamino N, Matsuo H. A new natriuretic peptide in porcine brain. *Nature.* 1988;332:78–81.
5. Sudoh T, Minamino N, Kangawa K, Matsuo H. C-type natriuretic peptide (CNP): A new member of natriuretic peptide family identified in porcine brain. *Biochem Biophys Res Commun.* 1990;168:863–870.
6. Burnett JC Jr, Kao PC, Hu DC, Hesser DW, Heublein D, Granger JP, Opgenorth TJ, Reeder GS. Atrial natriuretic peptide elevation in congestive heart failure in the human. *Science.* 1986;231:1145–1147.
7. Daniels LB, Maisel AS. Natriuretic peptides. *J Am Coll Cardiol.* 2007;50:2357–2368.
8. Richards AM. N-terminal B-type natriuretic peptide in heart failure. *Heart Fail Clin.* 2018;14:27–39.
9. Goetze JP, Bruneau BG, Ramos HR, Ogawa T, de Bold MK, de Bold AJ. Cardiac natriuretic peptides. *Nat Rev Cardiol.* 2020;17:698–717.

10. Yan W, Wu F, Morser J, Wu Q. Corin, a transmembrane cardiac serine protease, acts as a pro-atrial natriuretic peptide-converting enzyme. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2000;97:8525–8529.
11. Wu F, Yan W, Pan J, Morser J, Wu Q. Processing of pro-atrial natriuretic peptide by corin in cardiac myocytes. *J Biol Chem*. 2002;277:16900–16905.
12. Jamieson JD, Palade GE. Specific granules in atrial muscle cells. *J Cell Biol*. 1964;23:151–172.
13. Steiner HJ, Weiler R, Ludescher C, Schmid KW, Winkler H. Chromogranins A and B are co-localized with atrial natriuretic peptides in secretory granules of rat heart. *J Histochem Cytochem*. 1990;38:845–850.
14. Pieroni M, Corti A, Tota B, Curnis F, Angelone T, Colombo B, Cerra MC, Bellocchi F, Crea F, Maseri A. Myocardial production of chromogranin A in human heart: A new regulatory peptide of cardiac function. *Eur Heart J*. 2007;28:1117–1127.
15. Heidrich FM, Zhang K, Estrada M, Huang Y, Giordano FJ, Ehrlich BE. Chromogranin B regulates calcium signaling, nuclear factor kappaB activity, and brain natriuretic peptide production in cardiomyocytes. *Circ Res*. 2008;102:1230–1238.
16. Eipper BA, May V, Braas KM. Membrane-associated peptidylglycine alpha-amidating monooxygenase in the heart. *J Biol Chem*. 1988;263:8371–8379.
17. Ouafik L, May V, Keutmann HT, Eipper BA. Developmental regulation of peptidylglycine alpha-amidating monooxygenase (PAM) in rat heart atrium and ventricle. Tissue-specific changes in distribution of PAM activity, mRNA levels, and protein forms. *J Biol Chem*. 1989;264:5839–5845.
18. Powers KG, Ma XM, Eipper BA, Mains RE. Identifying roles for peptidergic signaling in mice. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2019;116:20169–20179.
19. Bäck N, Luxmi R, Powers KG, Mains RE, Eipper BA. Peptidylglycine-amidating monooxygenase is required for atrial secretory granule formation. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2020;117:17820–17831.
20. Bartels ED, Goetze JP, Mains RE, Eipper BA. Commentary on: Peptidylglycine-amidating monooxygenase is required for atrial secretory granule formation. *J Clin Cardiol*. 2021;2:75–80.
21. Hasegawa K, Fujiwara H, Doyama K, Mukoyama M, Nakao K, Fujiwara T, Imura H, Kawai C. Ventricular expression of atrial and brain natriuretic peptides in dilated cardiomyopathy. An immunohistochemical study of the endomyocardial biopsy specimens using specific monoclonal antibodies. *Am J Pathol*. 1993;142:107–116.
22. Christoffersen C, Goetze JP, Bartels ED, Larsen MO, Ribel U, Rehfeld JF, Rolin B, Nielsen LB. Chamber-dependent expression of brain natriuretic peptide and its mRNA in normal and diabetic pig heart. *Hypertension*. 2002;40:54–60.

23. Takemura G, Takatsu Y, Doyama K, Itoh H, Saito Y, Koshiji M, Ando F, Fujiwara T, Nakao K, Fujiwara H. Expression of atrial and brain natriuretic peptides and their genes in hearts of patients with cardiac amyloidosis. *J Am Coll Cardiol.* 1998;31:754–765.
24. Goetze JP, Johnsen AH, Kistorp C, Gustafsson F, Johnbeck CB, Rehfeld JF. Cardiomyocyte expression and cell-specific processing of procholecystokinin. *J Biol Chem.* 2015;290:6837–6843.
25. Goetze JP, Rehfeld JF. Procholecystokinin expression and processing in cardiac myocytes. *Peptides.* 2019;111:71–76.
26. Siriwardena M, Kleffmann T, Ruygrok P, Cameron VA, Yandle TG, Nicholls MG, Richards AM, Pemberton CJ. B-type natriuretic peptide signal peptide circulates in human blood: Evaluation as a potential biomarker of cardiac ischemia. *Circulation.* 2010;122:255–264.
27. Pemberton CJ, Siriwardena M, Kleffmann T, Ruygrok P, Palmer SC, Yandle TG, Richards AM. First identification of circulating prepro-A-type natriuretic peptide (preproANP) signal peptide fragments in humans: Initial assessment as cardiovascular biomarkers. *Clin Chem.* 2012;58:757–767.
28. Pemberton CJ, Siriwardena M, Kleffmann T, Richards AM. C-type natriuretic peptide (CNP) signal peptide fragments are present in the human circulation. *Biochem Biophys Res Commun.* 2014;449:301–306.
29. Hunt PJ, Yandle TG, Nicholls MG, Richards AM, Espiner EA. The amino-terminal portion of pro-brain natriuretic peptide (Pro-BNP) circulates in human plasma. *Biochem Biophys Res Commun.* 1995;214:1175–1183.
30. Shimizu H, Masuta K, Aono K, Asada H, Sasakura K, Tamaki M, Sugita K, Yamada K. Molecular forms of human brain natriuretic peptide in plasma. *Clin Chim Acta.* 2002;316:129–135.
31. Goetze JP, Kastrop J, Pedersen F, Rehfeld JF. Quantification of pro-B-type natriuretic peptide and its products in human plasma by use of an analysis independent of precursor processing. *Clin Chem.* 2002;48:1035–1042.
32. Schellenberger U, O'Rear J, Guzzetta A, Jue RA, Protter AA, Pollitt NS. The precursor to B-type natriuretic peptide is an O-linked glycoprotein. *Arch Biochem Biophys.* 2006;45:160–166.
33. Hansen LH, Madsen TD, Goth CK, Clausen H, Chen Y, Dzhoyashvili N, Iyer SR, Sangaralingham SJ, Burnett JC Jr, Rehfeld JF, et al. Discovery of O-glycans on atrial natriuretic peptide (ANP) that affect both its proteolytic degradation and potency at its cognate receptor. *J Biol Chem.* 2019;294:12567–12578.
34. Lewis LK, Raudsepp SD, Prickett TCR, Yandle TG, Doughty RN, Frampton CM, Pemberton CJ, Richards AM. ProBNP that is not glycosylated at Threonine 71 is decreased with obesity in patients with heart failure. *Clin Chem.* 2019;65:1115–1124.

35. Madsen TD, Hansen LH, Hintze J, Ye Z, Jebari S, Andersen DB, Joshi HJ, Ju T, Goetze JP, Martin C, et al. An atlas of O-linked glycosylation on peptide hormones reveals diverse biological roles. *Nat Commun.* 2020;11:4033.
36. Amplatz B, Sarg B, Faserl K, Hammerer-Lercher A, Mair J, Lindner HH. Exposing the high heterogeneity of circulating pro B-type natriuretic peptide fragments in healthy individuals and heart failure patients. *Clin Chem.* 2020;66:1200–1209.
37. Semenov AG, Postnikov AB, Tamm NN, Seferian KR, Karpova NS, Bloschitsyna MN, Koshkina EV, Krasnoselsky MI, Serebryanaya DV, Katrukha AG. Processing of pro-brain natriuretic peptide is suppressed by O-glycosylation in the region close to the cleavage site. *Clin Chem.* 2009;55:489–498.
38. Ichiki T, Huntley BK, Heublein DM, Sandberg SM, McKie PM, Martin FL, Jougasaki M, Burnett JC Jr. Corin is present in the normal human heart, kidney, and blood, with pro-B-type natriuretic peptide processing in the circulation. *Clin Chem.* 2011;57:40–47.
39. Sawada Y, Suda M, Yokoyama H, Kanda T, Sakamaki T, Tanaka S, Nagai R, Abe S, Takeuchi T. Stretch-induced hypertrophic growth of cardiocytes and processing of brain-type natriuretic peptide are controlled by proprotein-processing endoprotease furin. *J Biol Chem.* 1997;272:20545–20554.
40. Lee YC, Damholt AB, Billestrup N, Kisbye T, Galante P, Michelsen B, Kofod H, Nielsen JH. Developmental expression of proprotein convertase 1/3 in the rat. *Mol Cell Endocrinol.* 1999;155:27–35.
41. Bloomquist BT, Eipper BA, Mains RE. Prohormone-converting enzymes: Regulation and evaluation of function using antisense RNA. *Mol Endocrinol.* 1991;5:2014–2024.
42. Beaubien G, Schäfer MK, Weihe E, Dong W, Chrétien M, Seidah NG, Day R. The distinct gene expression of the pro-hormone convertases in the rat heart suggests potential substrates. *Cell Tissue Res.* 1995;279:539–549.
43. Mishiro E, Sakakibara Y, Liu MC, Suiko M. Differential enzymatic characteristics and tissue-specific expression of human TPST-1 and TPST-2. *J Biochem.* 2006;140:731–737.
44. Dautzenberg FM, Müller D, Richter D. Dephosphorylation of phosphorylated atrial natriuretic peptide by protein phosphatase 2A. *Eur J Biochem.* 1993;211:485–490.
45. Canaff L, Brechler V, Reudelhuber TL, Thibault G. Secretory granule targeting of atrial natriuretic peptide correlates with its calcium-mediated aggregation. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1996;93:9483–9487.
46. Baertschi AJ, Monnier D, Schmidt U, Levitan ES, Fakan S, Roatti A. Acid prohormone sequence determines size, shape, and docking of secretory vesicles in atrial myocytes. *Circ Res.* 2001;89:E23–E29.

47. John SW, Krege JH, Oliver PM, Hagaman JR, Hodgins JB, Pang SC, Flynn TG, Smithies O. Genetic decreases in atrial natriuretic peptide and salt-sensitive hypertension. *Science*. 1995;267:679–681.
48. Masters RG, Davies RA, Veinot JP, Hendrym PJ, Smith SJ, de Bold AJ. Discoordinate modulation of natriuretic peptides during acute cardiac allograft rejection in humans. *Circulation*. 1999;100:287–291.
49. de Bold AJ. Determinants of brain natriuretic peptide gene expression and secretion in acute cardiac allograft rejection. *Curr Opin Cardiol*. 2007;22:146–150.
50. Moyes AJ, Hobbs AJ. C-type Natriuretic Peptide: A Multifaceted Paracrine Regulator in the Heart and Vasculature. *Int J Mol Sci*. 2019;20:2281.
51. Meyer M, Richter R, Forssmann WG. Urodilatin, a natriuretic peptide with clinical implications. *Eur J Med Res*. 1998;21:103–110.
52. Nakamura S, Naruse M, Naruse K, Kawana M, Nishikawa T, Hosoda S, et al. Atrial natriuretic peptide and brain natriuretic peptide coexist in the secretory granules of human cardiac myocytes. *Am J Hypertens*. 1991;4:909–912.
53. Durocher D, Grepin C, Nemer M. Regulation of gene expression in the endocrine heart. *Recent Prog Horm Res*. 1998;53:7–23.
54. Fu S, Ping P, Wang F, Luo L. Synthesis, secretion, function, metabolism and application of natriuretic peptides in heart failure. *J Biol Eng*. 2018;12:2–21.
55. Edwards BS, Zimmerman RS, Schwab TR, Heublein DM, Burnett JC Jr. Atrial stretch, not pressure, is the principal determinant controlling the acute release of atrial natriuretic factor. *Circ Res*. 1988;62:191–195.
56. Stoupakis G, Klapholz M. Natriuretic peptides: Biochemistry, physiology, and therapeutic role in heart failure. *Heart Dis*. 2003;5:215–223.
57. Potter LR, Abbey-Hosch S, Dickey DM. Natriuretic peptides, their receptors, and cyclic guanosine monophosphate-dependent signaling functions. *Endocr Rev*. 2006;27:47–72.
58. Cohen D, Koh GY, Nikonova LN, Porter JG, Maack T. Molecular determinants of the clearance function of type C receptors of natriuretic peptides. *J Biol Chem*. 1996;271:9863–9869.
59. Ralat LA, Guo Q, Ren M, Funke T, Dickey DM, Potter LR, et al. Insulin-degrading enzyme modulates the natriuretic peptide-mediated signaling response. *J Biol Chem*. 2011;286:4670–4679.
60. Gupta DK, Wang TJ. Natriuretic Peptides and Cardiometabolic Health. *Circ J*. 2015;79:1647–1655.
61. De Bold AJ, Bruneau BG, Kuroski de Bold ML. Mechanical and neuroendocrine regulation of the endocrine heart. *Cardiovasc Res*. 1996;31:7–18.

62. Keravis T, Lugnier C. Cyclic nucleotide phosphodiesterase (PDE) isozymes as targets of the intracellular signalling network: Benefits of PDE inhibitors in various diseases and perspectives for future therapeutic developments. *Br J Pharmacol.* 2012;165:1288–1305.
63. Lincoln TM, Dey N, Sellak H. Invited review: cGMP-dependent protein kinase signaling mechanisms in smooth muscle: From the regulation of tone to gene expression. *J Appl Physiol.* 2001;91:1421–1430.
64. Vaandrager AB, Hogema BM, de Jonge HR. Molecular properties and biological functions of cGMP-dependent protein kinase II. *Front Biosci.* 2005;10:2150–2164.
65. Rubattu S, Sciarretta S, Morriello A, Calvieri C, Battistoni A, Volpe M. NPR-C: A component of the natriuretic peptide family with implications in human diseases. *J Mol Med (Berl).* 2010;88:889–897.
66. Azevedo MF, Faucz FR, Bimpaki E, Horvath A, Levy I, de Alexandre RB, et al. Clinical and molecular genetics of the phosphodiesterases (PDEs). *Endocr Rev.* 2014;35:195–233.
67. Maurice DH, Ke H, Ahmad F, Wang Y, Chung J, Manganiello VC. Advances in targeting cyclic nucleotide phosphodiesterases. *Nat Rev Drug Discov.* 2014;13:290–314.
68. Ahmad F, Murata T, Shimizu K, Degerman E, Maurice D, Manganiello V. Cyclic nucleotide phosphodiesterases: Important signaling modulators and therapeutic targets. *Oral Dis.* 2015;21:e25–e50.
69. Theilig F, Wu Q. ANP-induced signaling cascade and its implications in renal pathophysiology. *Am J Physiol Renal Physiol.* 2015;308:F1047–F1055.
70. Maack T. Role of atrial natriuretic factor in volume control. *Kidney Int.* 1996;49:1732–1737.
71. Bae EH, Ma SK, Lee J, Kim SW. Altered regulation of renal nitric oxide and atrial natriuretic peptide systems in angiotensin II-induced hypertension. *Regul Pept.* 2011;10:31–37.
72. Chen HH, Burnett JC. Natriuretic peptides in the pathophysiology of congestive heart failure. *Curr Cardiol Rep.* 2000;2:198–205.
73. McGrath MF, de Bold ML, de Bold AJ. The endocrine function of the heart. *Trends Endocrinol Metab.* 2005;16:469–477.
74. Tarjan E, Denton DA, Weisinger RS. Atrial natriuretic peptide inhibits water and sodium intake in rabbits. *Regul Pept.* 1988;23:63–75.
75. Matsukawa T, Miyamoto T. Angiotensin II-stimulated secretion of arginine vasopressin is inhibited by atrial natriuretic peptide in humans. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* 2011;300:R624–R629.
76. Itoh H, Pratt RE, Dzau VJ. Interaction of atrial natriuretic polypeptide and angiotensin II on protooncogene expression and vascular cell growth. *Biochem Biophys Res Commun.* 1991;176:1601–1609.

77. Tamura N, Ogawa Y, Chusho H, Nakamura K, Nakao K, Suda M, et al. Cardiac fibrosis in mice lacking brain natriuretic peptide. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2000;97:4239–4244.
78. Das BB, Raj S, Solinger R. Natriuretic peptides in cardiovascular diseases of fetus, infants and children. *Cardiovasc Hematol Agents Med Chem*. 2009;7:43–51.
79. Schwachtgen L, Herrmann M, Georg T, Schwarz P, Marx N, Lindinger A. Reference values of NT-proBNP serum concentrations in the umbilical cord blood and in healthy neonates and children. *Z Kardiol*. 2005;94:399–404.
80. Becker JR, Chatterjee S, Robinson TY, Bennett JS, Panáková D, Galindo CL, et al. Differential activation of natriuretic peptide receptors modulates cardiomyocyte proliferation during development. *Development*. 2014;141:335–345.
81. D'Souza SP, Yellon DM, Martin C, Schulz R, Heusch G, Onody A, et al. B-type natriuretic peptide limits infarct size in rat isolated hearts via KATP channel opening. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2003;284:H1592–H1600.
82. Fiscus RR, Tu AW, Chew SB. Natriuretic peptides inhibit apoptosis and prolong the survival of serum-deprived PC12 cells. *Neuroreport*. 2001;12:185–189.
83. Sun Y, Zhang Y, Yan M, Wu Y, Zheng X. B-type natriuretic peptide-induced cardioprotection against reperfusion is associated with attenuation of mitochondrial permeability transition. *Biol Pharm Bull*. 2009;32:1545–1551.
84. Wang TN, Ge YK, Li JY, Zeng XX, Zheng XX. B-type natriuretic peptide enhances mild hypoxia-induced apoptotic cell death in cardiomyocytes. *Biol Pharm Bull*. 2007;30:1084–1090.
85. De Vito P, Incerpi S, Pedersen JZ, Luly P. Atrial natriuretic peptide and oxidative stress. *Peptides*. 2010;31:1412–1419.
86. Talha S, Bouitbir J, Charles AL, Zoll J, Goette-Di Marco P, Meziani F, et al. Pretreatment with brain natriuretic peptide reduces skeletal muscle mitochondrial dysfunction and oxidative stress after ischemia-reperfusion. *J Appl Physiol*. 2013;114:172–179.
87. Schlueter N, de Sterke A, Willmes DM, Spranger J, Jordan J, Birkenfeld AL. Metabolic actions of natriuretic peptides and therapeutic potential in the metabolic syndrome. *Pharmacol Ther*. 2014;144:12–27.
88. Sengenès C, Berlan M, De Glisezinski I, Lafontan M, Galitzky J. Natriuretic peptides: A new lipolytic pathway in human adipocytes. *FASEB J*. 2000;14:1345–1351.
89. Goharian TS, Goetze JP, Faber J, Andersen LB, Grøntved A, Jeppesen JL. Associations of proatrial natriuretic peptide with components of the metabolic syndrome in adolescents and young adults from the general population. *Am J Hypertens*. 2017;30:561–568.

90. American Heart Association. 2003. Heart and stroke statistical update. Dallas: American Heart Association.
91. Remme WJ, Swedberg K. Task Force for the Diagnosis and Treatment of Chronic Heart Failure, European Society of Cardiology. *Eur Heart J*. 2001;22:1527–1560.
92. McDonagh TA, Morrison CE, Lawrence A, Ford I, Tunstall-Pedoe H, McMurray JJ, Dargie HJ. Symptomatic and asymptomatic left-ventricular systolic dysfunction in an urban population. *Lancet*. 1997;350:829–833.
93. Stevenson LW, Perloff JK. The limited reliability of physical signs for estimating hemodynamics in chronic heart failure. *JAMA*. 1989;261:884–888.
94. Remes M, Miettinen H, Reunanen A, Pyorala K. Validity of clinical diagnosis of heart failure in primary health care. *Eur Heart J*. 1991;12:315–321.
95. Hunt SA, Baker DW, Chin MH, Cinquegrani MP, Feldman AM, Francis GS, Ganiats TG, Goldstein S, Gregoratos G, Jessup ML, Noble RJ, Packer M, Silver MA, Stevenson LW, Gibbons RJ, Antman EM, Alpert JS, Faxon DP, Fuster V, Jacobs AK, Hiratzka LF, Russell RO, Smith Jr SC. ACC/AHA guidelines for the evaluation and treatment of chronic heart failure in the adult. *Circulation*. 2001;104:2996–3007.
96. Richards AM, Cleland JG, Tonolo G, McIntyre GD, Leckie BJ, Dargie HJ, Ball SG, Robertson JL. Plasma natriuretic peptide in cardiac impairment. *Br Med J*. 1986;293:409–412.
97. Gottlieb SS, Kukin ML, Ahern D, Packer M. Prognostic importance of atrial natriuretic peptide in patients with chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 1989;13:1334–1339.
98. Swedberg K, Eneroth P, Kjekshus J, Wilhelmsen L. Hormones regulating cardiovascular function in patients with severe congestive heart failure and their relation to mortality. *Circulation*. 1990;82:1730–1736.
99. Lerman A, Gibbons RJ, Rodeheffer RJ, Bailey KB, McKinley LJ, Heublein DM, Burnett JC. Circulating N-terminal atrial natriuretic peptide as a marker for symptomless left-ventricular dysfunction. *Lancet*. 1993;341:1105–1109.
100. Rouleau JL, Packer M, Moye L, de Champlain D, Bichet D, Klein M, Rouleau J, Sussex B, Arnold MG, Sestier F, Parker JO, McEwan P, Bernstein V, Cuddy TE, Lamas GA, Gottlieb SS, McCans J, Nadeau C, Delage F, Wun CC, Pfeffer MA. Prognostic value of neurohumoral activation in patients with an acute myocardial infarction: effect of captopril. *J Am Coll Cardiol*. 1994;24:583–591.
101. Dao Q, Krishnaswamy P, Kazenegra R, Harrison A, Amirnovin R, Lenert L. Utility of B-type natriuretic peptide in the diagnosis of congestive heart failure in an urgent-care setting. *J Am Coll Cardiol*. 2001;37:379–385.
102. Cheng V, Kazenegra R, Garcia A, Lenert L, Krishnaswamy P, Gardetto N. A rapid bedside test for B-type peptide predicts treatment outcomes in

patients admitted for decompensated heart failure: a pilot study. *J Am Coll Cardiol.* 2001;37:386–391.

103. Kazanegra R, Cheng V, Garcia A, Krishnaswamy P, Gardetto N, Clopton P, Maisel A. A rapid test for B-type natriuretic peptide correlates with falling wedge pressures in patients treated for decompensated heart failure: a pilot study. *J Card Fail.* 2001;7:21–29.

104. Wiecezorek SJ, Hager D, Barry MB, Kearney L, Ferrier A, Wu AH. Correlation of B-type natriuretic peptide level to 6-min walk test performance in patients with left ventricular systolic dysfunction. *Clin Chim Acta.* 2003;328:87–90.

105. Kruger S, Graf J, Kunz D, Stickel T, Hanrath P, Janssens U. Brain natriuretic peptide levels predict functional capacity in patients with chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol.* 2002;40:718–722.

106. Ishii J, Nomura M, Ito M, Naruse H, Mori Y, Wang JH, Ishikawa T, Kurokawa H, Kondo T, Nagamura Y, Ezaki K, Watanabe Y, Hishida H. Plasma concentration of brain natriuretic peptide as a biochemical marker for the evaluation of right ventricular overload and mortality in chronic respiratory disease. *Clin Chim Acta.* 2000;301:19–30.

107. Vasan RS, Benjamin EJ, Larson MG, Leip EP, Wang TJ, Wilson PW, Levy D. Plasma natriuretic peptides for community screening for left ventricular hypertrophy and systolic dysfunction. *JAMA.* 2002;288:1252–1259.

108. Redfield MM, Rodeheffer RJ, Jacobsen SJ, Mahoney DW, Bailey KR, Burnett Jr JC. Plasma brain natriuretic peptide concentration: impact of age and gender. *J Am Coll Cardiol.* 2002;40:976–982.

109. Nielsen OW, McDonagh TA, Robb SD, Dargie HJ. Retrospective analysis of the cost-effectiveness of using plasma brain natriuretic peptide in screening for left ventricular systolic dysfunction in the general population. *J Am Coll Cardiol.* 2003;41:113–120.

110. Maisel AS, Koon J, Krishnaswamy P, Kazanegra R, Clopton P, Gardetto N. Utility of B-natriuretic peptide as a rapid, point-of-care test for screening patients undergoing echocardiography to determine left ventricular dysfunction. *Am Heart J.* 2001;141:367–374.

111. McCullough PA, Nowak RM, McCord J, Hollander JE, Herrmann HC, Steg PG, Duc P, Westheim A, Omland T, Knudsen CW, Storrow AB, Abraham WT, Lamba S, Wu AH, Perez A, Clopton P, Krishnaswamy P, Kazanegra R, Maisel AS. 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.

112. Cowie MR, Struthers AD, Wood DA, Coats AJ, Thompson SG, Poole-Wilson PA, Sutton GC. Value of natriuretic peptides in assessment of patients with possible new heart failure in primary care. *Lancet.* 1997;350:1349–1353.

113. Maisel AS, Krishnaswamy P, Nowak RM, McCord J, Hollander JE, Duc P, Omland T, Storrow AB, Abraham WT, Wu AH, Clopton P, Steg PG, Westheim A, Knudsen CW, Perez A, Kazanegra R, Herrmann HC, McCullough PA. Rapid measurement of B-type natriuretic peptide in the emergency diagnosis of heart failure. *N Engl J Med.* 2002;347:161–167.
114. Morrison LK, Harrison A, Krishnaswamy P, Kazanegra R, Clopton P, Maisel A. Utility of a rapid B-natriuretic peptide assay in differentiating congestive heart failure from lung disease in patients presenting with dyspnea. *J Am Coll Cardiol.* 2002;39:202–209.
115. Kohno M, Horio T, Yokokawa K, Murakawa K, Yasunari K, Akioka K, Tahara A, Toda I, Takeuchi K, Kurihara N. Brain natriuretic peptide as a cardiac hormone in essential hypertension. *Am J Med.* 1992;92:29–34.
116. Nishikimi T, Yoshihara F, Morimoto A, Ishikawa K, Ishimitsu T, Saito Y, Kangawa K, Matsuo H, Omae T, Matsuoka H. Relationship between left ventricular geometry and natriuretic peptide levels in essential hypertension. *Hypertension.* 1996;28:22–30.
117. Talwar S, Siebenhofer A, Williams B, Ng L. Influence of hypertension, left ventricular hypertrophy, and left ventricular systolic dysfunction on plasma N terminal proBNP. *Heart.* 2000;83:278–282.
118. Lang CC, Prasad N, McAlpine HM, Macleod C, Lipworth BJ, MacDonald TM, Struthers AD. Increased plasma levels of brain natriuretic peptide in patients with isolated diastolic dysfunction. *Am Heart J.* 1994;127:1635–1636.
119. McGeoch G, Lainchbury J, Town GI, Toop L, Espiner E, Richards AM. Plasma brain natriuretic peptide after long-term treatment for heart failure in general practice. *Eur J Heart Fail.* 2002;4:479–483.

CAPÍTULO 29

ATUALIZAÇÕES SOBRE FISIOPATOLOGIA E MANEJO DA ANGINA REFRATÁRIA

Flávia Thaís Dávila;
Giselle Alves de Andrade;
Luciana Gonçalves de Oliveira;
Savio Leonardo Araujo de Oliveira;
Valdir de Jesus Vale Melo.

RESUMO

A angina refratária representa um desafio clínico significativo devido à persistência dos sintomas isquêmicos apesar de tratamentos médicos otimizados e intervenções invasivas adequadas. Caracterizada por episódios recorrentes de dor torácica anginosa incapacitante, a angina refratária é frequentemente associada a doença arterial coronariana extensa, disfunção microvascular coronariana ou ambas, resultando em um estado de isquemia miocárdica persistente. O diagnóstico é essencialmente clínico, com a investigação adicional geralmente envolvendo testes não invasivos, como a cintilografia miocárdica ou a ressonância magnética cardíaca de perfusão. No entanto, a avaliação invasiva com coronariografia pode ser necessária em alguns casos para excluir lesões coronárias obstrutivas significativas. O manejo da angina refratária requer uma abordagem multidisciplinar que visa controlar os sintomas e melhorar a qualidade de vida do paciente. Além das terapias farmacológicas convencionais, como nitratos, bloqueadores dos canais de cálcio e agentes antianginosos, intervenções não farmacológicas, como estimulação elétrica nervosa transcutânea (TENS), estimulação medular e revascularização miocárdica, podem ser consideradas em determinados casos. Recentemente, terapias inovadoras, como a terapia celular e a estimulação medular, têm mostrado promessas no alívio dos sintomas e na melhoria do fluxo sanguíneo miocárdico em pacientes com angina refratária. Embora os avanços no diagnóstico e tratamento tenham melhorado os resultados para alguns pacientes, a angina refratária continua sendo uma condição desafiadora que requer uma compreensão abrangente de sua fisiopatologia e uma abordagem personalizada para cada indivíduo. Futuras pesquisas são necessárias para elucidar ainda mais os mecanismos subjacentes da angina refratária e identificar novas estratégias terapêuticas que possam oferecer alívio eficaz dos sintomas e melhorar os desfechos clínicos a longo prazo.

Palavras-chave: Angina pectoris. Angina microvascular. Dor no peito. Doença arterial coronariana. Isquemia miocárdica

1. ANGINA REFRATÁRIA

Sintoma clínico típico da isquemia miocárdica, a angina foi descrita, em 1772, por William Heberden, como uma condição em que a pessoa é convulsiva enquanto caminham – principalmente se subirem morro e logo após comer –, sendo caracterizada por uma sensação dolorosa e muito desagradável no peito, que parece extinguir a vida, se ela aumentasse ou continuasse. Porém, no momento em que fica parada, esse desconforto desaparece. A dor, às vezes, está localizada na parte superior, às vezes no meio, às vezes na parte inferior do esterno, e, na maioria dos casos, mais inclinada para a esquerda do que para o lado direito. Da mesma forma, estende-se com frequência desde o peito até ao meio do braço esquerdo¹.

Embora tenha origem no miocárdio isquêmico, a angina só é sentida como dor se eventualmente atingir o córtex frontal em seu caminho pela medula espinhal e pelo tálamo. Se os sinais de isquemia miocárdica não atingirem o córtex frontal, é considerado silencioso, o que pode ocorrer em pacientes diabéticos, mas até certo ponto também naqueles que apresentam dor torácica típica². Normalmente, a angina é tratada com medicamentos antianginosos, intervenções coronárias percutâneas (ICP) e/ou cirurgia de revascularização do miocárdio (CRM)^{3,4}.

Um número significativo de pacientes permanece sintomático apesar dos medicamentos antianginosos e/ou após ICP ou CRM. Na presença de reestenose, trombose de stent, novas lesões coronárias ou oclusões de enxertos, isso pode ser tratado de forma bem-sucedida com intervenção percutânea ou cirúrgica ou, se tecnicamente não for viável, com a alteração dos antianginosos. Os pacientes podem ter sido tratados para doença macrovascular, mas ainda sofrem de doença microvascular concomitante e, naqueles com sintomas persistentes logo após a intervenção, isso deve ser suspeitado. É preciso verificar se o paciente está recebendo tratamento compatível com o mecanismo responsável pela angina⁵.

As diretrizes da European Society of Cardiology (ESC) definem a angina refratária com sintomas de longa duração – em um período inferior a 3 meses –, devido a isquemia reversível estabelecida na presença de doença arterial coronariana (DAC) obstrutiva, que não pode ser controlada pelo aumento da terapia médica com o uso de agentes farmacológicos de 2ª e 3ª linha, cirurgia de revascularização do miocárdio ou implante de stent, incluindo ICP de oclusão coronariana total crônica. A angina refratária na ausência de DAC obstrutiva também existe e pode estar relacionada a vasoespasma coronário (angina de Prinzmetal) ou disfunção microvascular coronária, que pode ocorrer em associação com DAC ateromatosa obstrutiva ou não obstrutiva⁵.

2. EPIDEMIOLOGIA DA ANGINA REFROTÁRIA

Conforme mencionado, a angina refrotária é definida como uma condição crônica causada por isquemia miocárdica reversível clinicamente estabelecida na presença de DAC, que não pode ser adequadamente controlada por uma combinação de terapia médica, angioplastia ou cirurgia de revascularização do miocárdio^{6,7}. Essa definição geral inclui fenótipos heterogêneos de pacientes não passíveis de revascularização, abrangendo aqueles com anatomia coronariana inadequada – incluindo doença difusa, artérias coronárias filiformes, falta de condutos de enxerto para revascularização do miocárdio –, perfil de risco-benefício oposto ao procedimento – como idade avançada, comorbidades, procedimento de alto risco –, e outras doenças coronarianas além da DAC obstrutiva causadoras de angina⁸.

Há algumas décadas, foi feita uma declaração sobre a necessidade urgente de esclarecer a epidemiologia dessa condição por um grupo de estudo dedicado da ECS; mas, os números sobre a epidemiologia da angina refrotária permanecem limitados. Os principais relatórios que abordam esse assunto estimam uma prevalência de 5 a 10% em pacientes com DAC estável, o que possivelmente corresponde entre 50 mil a 100 mil novos casos/ano nos Estados Unidos e 30 mil a 50 mil novos casos/ano na Europa⁹.

Devido ao envelhecimento da população com DAC mais prevalente e ao acesso generalizado à revascularização coronária, a epidemiologia pode estar em mudança contínua. Além disso, muitos estudos excluíram pacientes com DAC não obstrutiva ou não relataram disfunção microvascular em pacientes com DAC obstrutiva como possível causa de angina refrotária. Essa condição é provavelmente muito mais comum do que se considerava anteriormente e a avaliação pouco frequente da fisiologia microcirculatória na prática clínica pode indicar que muitos pacientes considerados como tendo dor não cardíaca podem apresentar, na realidade, angina microvascular¹⁰⁻¹².

Embora os dados epidemiológicos sejam limitados, evidências mais robustas sobre o prognóstico de pacientes com angina refrotária indicam resultados comparáveis aos da população geral com DAC estável. A mortalidade de 3,9% em 1 ano e a alta taxa de sobrevivência no seguimento de longo prazo – 77,6% dos pacientes vivos aos 9 anos – relatada em uma grande coorte prospectiva de pacientes com angina refrotária destacam a necessidade clínica não atendida de sintomas controle em uma população com longa expectativa de vida e estado de saúde comprometido¹³.

3. FENÓTIPOS DE ANGINA REFROTÁRIA

Um esquema de classificação baseado em características específicas da DAC foi proposto para permitir uma definição mais abrangente de angina refrotária. De forma resumida, o fenótipo A corresponde à angina microvascular com DAC mínima; o fenótipo B a um território de risco limitado, como numa oclusão total crônica; o fenótipo C a DAC difusa e filiforme; e o fenótipo D à DAC em estágio final¹⁴.

3.1 FENÓTIPO A: ANGINA MICROVASCULAR COM DAC MÍNIMA

Inclui pacientes que apresentam angina apesar da DAC não obstrutiva. A INOCA é cada vez mais reconhecida como causa de angina, com uma prevalência estimada de 3 a 4 milhões. O mecanismo de isquemia sem DAC epicárdica obstrutiva é a disfunção dos leitos microvasculares coronários em 50 a 75% dos pacientes com isquemia sem DAC obstrutiva (INOCA). A disfunção microvascular coronariana (DMC) independente do endotélio é identificada pelo comprometimento da reserva de fluxo coronariano hiperêmico (CFR) em resposta à adenosina, e a DMC dependente do endotélio é a falha do endotélio em aumentar o fluxo sanguíneo coronariano em resposta à acetilcolina. Em pacientes com INOCA, a DMC está associada ao aumento do risco de mortalidade por todas as causas e eventos cardiovasculares adversos maiores (MACE). A angina persistente é comum na INOCA e está associada a piores resultados¹⁵⁻¹⁸.

3.2 FENÓTIPO B: TERRITÓRIO LIMITADO EM RISCO

O fenótipo B categoriza pacientes com carga isquêmica em um território limitado devido à DAC obstrutiva¹⁴. A maioria dos pacientes apresenta oclusão total crônica (OTC) de vaso dominante, ramo lateral ou estenose coronária distal¹⁹⁻²¹. Apesar dos avanços significativos nas técnicas de intervenção coronária percutânea (ICP) da OTC, 10 a 25% dos pacientes não são revascularizados adequadamente, devido a uma combinação de localização, tamanho do vaso e morfologia, como doença difusa, resultando em isquemia e angina contínuas. Muitos deles apresentam risco muito alto para ponte de safena. Além disso, refazer a ponte de safena apresenta dificuldades técnicas e resulta em aumento da mortalidade perioperatória e intra-hospitalar²².

3.3 FENÓTIPO C: DAC FILIFORME DIFUSA

O fenótipo C inclui pacientes com doença difusa em forma de fio que frequentemente envolve os vasos distais ou ramos laterais¹⁴. Essa condição, normalmente, se apresenta em pacientes diabéticos de longa data²³⁻²⁵. A vasculopatia do transplante cardíaco é uma variante desse fenótipo associada a desfechos clínicos desfavoráveis²⁶⁻²⁷. As opções de revascularização são limitadas devido à natureza difusa da doença, menor diâmetro da artéria coronária e doença aterosclerótica extensa, resultando em aumento de resultados adversos após CRM. O escore de difusão coronariana distal foi proposto por Graham et al²⁸ para avaliar a extensão da doença, onde pontuações mais altas se correlacionam com menor sobrevida ajustada nos 2 anos após a CRM.

3.4 FENÓTIPO D: DAC EM ESTÁGIO FINAL

O fenótipo D inclui pacientes com DAC avançada, geralmente após múltiplos procedimentos de revascularização¹⁴. Esses pacientes geralmente têm histórico prévio de CRM e ICP com aterosclerose extensa e

progressiva. Também é comum que pacientes desse grupo sejam sustentados por um único conduto. Sexo masculino, diabetes e insuficiência renal crônica são fatores de risco nesses pacientes com lesões coronárias significativas consideradas inadequadas para revascularização com base em um estudo de Minnesota²⁹.

4. HISTÓRIA NATURAL DA ANGINA REFROTÁRIA

Existem dados limitados sobre a história natural da angina refratária e preditores de resultados adversos. Estima-se que 3 a 5% da população dos Estados Unidos tenha angina. Estudos anteriores sugerem que 6 a 14% dos pacientes submetidos a cateterismo cardíaco apresentam angina ou isquemia que não é passível de revascularização³⁰⁻³². O paciente sem opção pode ser considerado dessa forma com base em OTC, DAC difusa, alvos distais inadequados, doença difusa do enxerto venoso, ausência de canal para bypass, circulação colateral dependente, reestenose múltipla e/ou comorbidades³³.

Uma subpopulação menor e mais específica foi recentemente descrita como angina refratária sem opção³³. Esses pacientes geralmente apresentam angina classe III-IV incapacitante e não têm opções viáveis de revascularização. São os pacientes que normalmente foram incluídos em ensaios clínicos de angina refratária e representam uma população mais definida estimada em 26 mil a 52 mil pessoas somente nos Estados Unidos. A verdadeira prevalência é difícil encontrar, uma vez que não existe uma codificação sistemática para angina refratária. Por isso, a maioria dos dados é derivada de registros de centro único ou extrapolada de relatórios de DAC multivaso ou DAC avançada³³.

Outra questão importante é quando e como categorizar os pacientes como sem opção de revascularização. A DAC é uma doença progressiva. Dados de um estudo de uma clínica dedicada à angina refratária indicaram que menos de 20% dos pacientes “sem opção” tiveram revascularização subsequente em uma mediana de 2,2 anos recebendo o diagnóstico. Novas lesões foram relatadas em 48% e novas reestenoses em 21% dos pacientes. A evolução dos pacientes com novas lesões submetidos à revascularização foi melhor do que a dos pacientes com lesões anteriormente consideradas inadequadas para revascularização³⁴.

O resultado a longo prazo para pacientes com angina refratária foi anteriormente considerado ruim, com mortalidade de 17% em 1 ano e 37% em 5 anos em 2 registros³⁵⁻³⁶. Um artigo mais recente do Minneapolis Heart Institute, com mais de 1.200 pacientes, relatou mortalidade de 17% em 5 anos, com mortalidade anual de 3 a 4%, dependendo de múltiplos fatores, incluindo a gravidade da angina, FEVE e idade. Portanto, o desfecho contemporâneo para pacientes com angina refratária não é muito pior do que para pacientes com angina estável. Assim, o foco da terapia deve incluir o foco na qualidade de vida³⁵.

5. FISIOPATOLOGIA DA ANGINA REFRATÁRIA

Atualmente, nota-se uma prevalência do paradigma de angina centrado na isquemia – defendendo que um desequilíbrio entre oferta e demanda de oxigênio, geralmente devido a uma estenose coronariana crítica – ativa fibras nociceptivas teciduais e transmite um sinal ao sistema nervoso central para elaboração da percepção da dor cardíaca. Essa visão mecanicista está sendo desafiada por evidências clínicas e experimentais que revelam um quadro extremamente complexo da fisiologia da angina. Na realidade, a relação entre isquemia e sintomas anginosos abrange um amplo espectro de manifestações, que vão desde episódios isquêmicos na ausência de sintomas até a presença de sintomas semelhantes aos da angina em pacientes sem evidência de isquemia. Essa observação estabelece a isquemia como uma condição nem suficiente nem necessária para suscitar a experiência subjetiva da angina, exigindo assim uma complexa interação de fatores que ligam o substrato anatômico à percepção da dor cardíaca³⁸⁻⁴⁰.

Especula-se que a interação da macro e microcirculação coronariana disfuncional com o estado metabólico dos miócitos pode ser responsável, em um determinado nível de suprimento de O₂, por diferentes ambientes microambientais que modulam variavelmente a ativação de vias nociceptivas. As várias manifestações clínicas, além da dor anginosa, que podem se apresentar durante um episódio isquêmico destaca ainda mais a variabilidade nos gatilhos, na elaboração e na percepção final dos sinais aferentes do coração. A experiência clínica de forte melhora sintomática com tratamento com placebo na angina refratária é a evidência mais favorável desses conceitos³⁸⁻⁴⁰.

5.1 ISQUEMIA MIOCÁRDICA

A isquemia por demanda miocárdica tem sido tradicionalmente atribuída à DAC epicárdica obstrutiva, diminuindo a capacidade dos vasos para superar o aumento da demanda de fluxo⁴¹. Porém, 90% da queda de pressão ao longo da circulação coronária saudável ocorre entre as pré-arteríolas e o seio coronário, registrando o fluxo sanguíneo máximo que atinge um determinado território miocárdico, assim como o estado anatômico e funcional da DAC epicárdica, as pressões intraventricular, intramiocárdica e do átrio direito durante o ciclo cardíaco, e as pressões anatômicas e funcionais integridade da microvasculatura coronária⁴².

Após intervenção coronária percutânea – e apesar da terapia anti-isquêmica adequada –, 20 a 30% dos pacientes continuam a apresentar angina⁴³⁻⁴⁵. Há evidências crescentes de que a disfunção microvascular coronariana é altamente prevalente tanto em pacientes com suspeita de DAC sem (50 a 60%) quanto com (39%) doença obstrutiva⁴⁶. Distúrbios vasomotores coronarianos – de vasos epicárdicos e microvasculares – ocorrem em até 37% dos pacientes com angina sem DAC obstrutiva⁴⁷.

Além disso, a hipoperfusão como substituto da isquemia pode ser simplista, uma vez que o fluxo sanguíneo miocárdico prejudicado não é

necessariamente compatível com a hipóxia miocárdica^{48,49}. O limiar isquêmico, por sua vez, pode ser aumentado por respostas adaptativas metabólicas para evitar isquemia diante da hipoperfusão ou pode ser reduzido pela adaptabilidade comprometida da demanda metabólica dos miócitos, capaz de resultar de flexibilidade prejudicada na mudança para substratos metabólicos com mais energia^{50,51}.

5.2 NOCICEPÇÃO CARDÍACA

A nocicepção ocorre nas extremidades livres das fibras mistas mielinizadas e amielínicas que correm como feixes entre os septos miocíticos, formando os nervos sensoriais aferentes viscerais cardíacos, organizados nos sistemas simpático e vago^{52,53}. Após a isquemia, são liberadas várias substâncias – incluindo adenosina, bradicinina, histamina, potássio, prostaglandinas e substância P – que desencadeiam potenciais de ação de fibras quimiossensíveis envolvidas na transmissão nociceptiva^{52,54}. Embora ainda não completamente caracterizada, a transdução da algogênese pode ser dependente de complexos de canais receptores vanilóides-1 com potencial receptor transitório expressos na membrana plasmática de fibras quimiossensíveis, que são ativados pela maioria dos estímulos nocivos⁵⁵. O meio inflamatório molecular, composto por prostaglandinas, leucotrienos e substância P, entre outros, pode sensibilizar os receptores quimiossensíveis, modificando o limiar para que os estímulos isquêmicos sejam traduzidos em sinais de dor^{52,56}.

5.3 VIAS NEUROMODULADORAS PERIFÉRICAS E CENTRAIS

Os estímulos dolorosos eliciados viajam pelos aferentes simpáticos – passando pelo gânglio da raiz dorsal – ou vagais – passando pelo núcleo do trato solitário – para alcançar o tálamo posterior⁵⁷. A transmissão nociceptiva cardíaca pode ser controlada no nível da medula espinhal, onde uma sinalização complexa de neuropeptídeos modula os sinais de dor aferentes entre células neurais e não neurais⁵². Estudos de tomografia por emissão de pósitrons mostraram que várias estruturas corticais são ativadas a partir do tálamo posterior, necessárias para a percepção da dor anginosa⁵⁸. Pacientes com isquemia miocárdica silenciosa apresentam padrões de ativação embotados, com a ativação de mensagens de dor aferentes possivelmente ocorrendo no nível talâmico⁵⁹.

Além disso, pacientes com angina microvascular apresentam maior ativação de áreas corticais em relação a pacientes com angina e DAC obstrutiva, sugerindo que anormalidades centrais podem ser concausais com isquemia para a geração de dor cardíaca nessa população^{60,61}. Geralmente, o estado ativatório de diferentes áreas cerebrais em um determinado momento pode contribuir para a extensão da associação isquemia-angina, que vai desde isquemia silenciosa até dor cardíaca intensa, apesar de pouco ou nenhum estímulo periférico. Achados demonstram o impacto da

depressão, ansiedade, antecipação, crença, empatia e atenção na percepção da dor apoia esse conceito⁵⁷.

Estímulos autonômicos desencadeados pela dor, induzindo taquicardia, hipertensão e vasoconstrição coronariana, podem, por si só, causar isquemia, que pode, portanto, ser consequente, além de causal, da angina. As bases fisiológicas da angina levaram ao desenvolvimento de várias terapêuticas, que buscam melhorar os sintomas e a qualidade de vida, além dos tratamentos anti-isquêmicos convencionais. Muitos tratamentos não farmacológicos que abordam a angina além da intervenção coronária percutânea foram desenvolvidos, visando alvos fisiopatológicos heterogêneos e complexos da via coração-cérebro subjacente à angina. Muitas dessas terapêuticas podem ser adequadas, viáveis e clinicamente eficazes. É importante, nesse caso, evitar a designação “sem opção” e conhecer as opções para esse grupo de pacientes, que devem ser adaptadas com base na carga subjetiva de sintomas e nas preferências do paciente, na fisiopatologia subjacente e na experiência local⁵⁷.

A eficácia otimizada desses tratamentos para qualquer paciente individual está vinculada a uma abordagem diagnóstica personalizada, com o objetivo de estabelecer as vias específicas envolvidas na fisiopatologia da angina. Para isso, estão sendo desenvolvidos vários testes funcionais não invasivos e invasivos, juntamente com algoritmos diagnósticos específicos, cujo uso ainda exige validação, sendo atualmente limitado a centros terciários⁶².

6. MANEJO DA ANGINA REFROTÁRIA

O manejo bem-sucedido da angina refratária costuma ser extremamente desafiador. Povsic et al⁶³ observaram que pacientes com angina refratária foram hospitalizados com mais frequência, muitas vezes submetidos a investigação angiográfica sem revascularização, resultando em custos de saúde superiores a 10 mil dólares/paciente durante um período de 3 anos em comparação com um grupo de controle correspondente. Juntamente com evidências de que a angina refratária não está associada com pior mortalidade a longo prazo, são necessárias novas abordagens de tratamento destinadas a melhorar os sintomas e a qualidade de vida nessa população⁶⁴. Pacientes com angina refratária podem ser considerados portadores de uma síndrome de dor torácica crônica com componentes físicos e psicológicos que podem exigir a implementação de abordagens farmacológicas e psicológicas, além de como estratégias intervencionistas⁶⁵⁻⁶⁷.

6.1 REDUTOR DO SEIO CORONÁRIO

O conceito de aumento da pressão do seio coronário foi pioneiro e realizado cirurgicamente pela primeira vez por Beck et al⁶⁸ em meados da década de 1950. O estreitamento experimental do seio coronário por meio de ligadura parcial levou à redução do tamanho do infarto e ao alívio dos

sintomas em pacientes com DAC grave. Esse trabalho resultou no desenvolvimento de técnicas percutâneas – os dispositivos redutores do seio coronário (CSR). A CSR é uma tela de aço inoxidável, em forma de ampulheta, expansível por balão, projetada para criar estenose luminal focal no seio coronário. O dispositivo é implantado percutaneamente através de uma veia jugular sob anestesia local. O estreitamento pode levar até 6 semanas antes que o dispositivo seja completamente endotelizado^{69,70}.

Em um coração saudável, o exercício ou o aumento da demanda são compensados pela vasoconstrição das artérias subepicárdicas mediada simpaticamente, favorecendo o fluxo sanguíneo para os vasos subendocárdicos, com a finalidade de contrastar o aumento da pressão diastólica final do ventrículo esquerdo, manter a perfusão e preservar a contratilidade miocárdica. Em pacientes com DAC avançada, porém, esse mecanismo compensatório fica comprometido e durante o exercício, o fluxo sanguíneo é redistribuído em direção aos vasos subepicárdicos, causando comprometimento da contratilidade e isquemia. Esses mecanismos explicam a suscetibilidade isquêmica típica dos territórios subendocárdicos ao aumento do consumo de oxigênio. Em casos de aumento da pós-carga, disfunção sistólica ou diastólica do ventrículo esquerdo, o aumento da pressão diastólica final do ventrículo esquerdo (PDFVE) comprimirá os vasos subendocárdicos, contribuindo ainda mais para a isquemia^{71,72}.

A justificativa fisiológica para o uso da CSR é a hipótese de que o aumento da contrapressão no seio coronário por meio da oclusão parcial redistribuiria o fluxo colateral do epicárdio menos isquêmico para o endocárdio isquêmico, conforme demonstrado por Stoller et al⁷³, em um estudo com 35 pacientes com DAC, realantando que o índice de fluxo colateral coronário – calculado como a razão entre a pressão coronária distal a um balão e a pressão aórtica – melhorou juntamente com menos evidência de isquemia no ECG durante a oclusão experimental simultânea do seio coronário e da artéria coronária em comparação com oclusão arterial coronariana isoladamente.

A hipótese de que a oclusão do seio coronário também pode melhorar a perfusão coronária na microcirculação é apoiada por estudos em animais e evidências preliminares em humanos. Ido et al⁷⁴ demonstraram que o aumento da pressão venosa leva à dilatação das arteríolas subendocárdicas, resultando em uma redução significativa da resistência vascular nesta área e em uma redistribuição do fluxo sanguíneo para essas camadas subendocárdicas isquêmicas. Em uma pequena série de casos de Giannini et al., pacientes com angina microvascular apresentaram melhora clínica após RSC⁷⁵.

A segurança do dispositivo CSR foi demonstrada no primeiro estudo sobre sua implantação em um homem sem eventos cardíacos adversos graves, periprocedimento e em 12 meses⁶⁹. Embora com pouca eficácia, a melhora sustentada na classe de angina Canadian Cardiovascular Society (CCS) foi documentada em seis meses e três anos⁷⁶. Além disso, o estudo

único, duplo-cego e controlado por simulação Coronary Sinus Reducer for Treatment of Refractory Angina (COSIRA)⁷⁷ selecionou aleatoriamente 104 pacientes com angina refratária de uma forma 1:1 para implantação de CSR ou simulação procedimento. O desfecho primário – correspondente a uma redução de mais de 2 classes de CCS em 6 meses – foi cerca de 2,5 vezes mais frequente no grupo de tratamento do que no grupo de controle. Avaliados como parâmetros secundários de eficácia, o alívio dos sintomas pelo menos na classe I CCS foi notificado em uma maior proporção de pacientes, sendo a melhoria na qualidade de vida avaliada pelo Seattle Angina Questionnaire também significativa.

Dados obtidos em vários centros apoiam ainda mais a segurança e a eficácia do procedimento, com uma alta taxa de sucesso ($\geq 98\%$), nenhum evento adverso relacionado ao dispositivo e uma alta taxa de resposta ($\geq 70\%$) em 1 e 2 anos⁷⁸⁻⁸³. Juntamente com seu efeito de alívio dos sintomas, o estreitamento do CS também demonstrou melhorar os índices objetivos de isquemia – ecocardiografia com dobutamina – e função física, incluindo teste de caminhada de 6 minutos, ergometria em esteira, teste de exercício cardiopulmonar^{80,82}.

Além disso, estudos observacionais^{84,85} e relatos de casos^{86,87} registraram melhora da função ventricular esquerda usando ressonância magnética de estresse após implantação de CSR, especialmente em pacientes com FEVE reduzida. Esses achados levaram à especulação sobre a justificativa fisiológica para testar o estreitamento do CS na cardiomiopatia isquêmica. Existiam preocupações relacionadas à tecnologia de que a pressão venosa elevada e a consequente estase intersticial miocárdica causassem disfunção diastólica. Porém, um estudo observacional unicêntrico, incluindo 24 pacientes com angina refratária submetidos à implantação de CSR, relatou melhora dos parâmetros diastólicos ecocardiográficos em 6 meses⁸⁸.

6.2 REVASCULARIZAÇÃO DE OCLUSÕES TOTAIS CRÔNICAS

A revascularização pela intervenção de oclusões totais crônicas (OTC) é outra opção em pacientes com angina refratária com artérias coronárias ocluídas documentadas⁸⁹. Apesar do aumento da taxa de sucesso nos últimos anos, esse método ainda é demorado, tecnicamente desafiador, consome contraste, não é isento de complicações e requer operadores qualificados. Também não está claro se as intervenções da OTC oferecem melhora prognóstica ou apenas melhoram os sintomas da angina. Dados de estudos observacionais mostram benefício clínico e melhora na qualidade de vida após tratamento bem-sucedido de OTC^{90,91}.

A evidência sobre o benefício prognóstico desses procedimentos complexos, por sua vez, é menos clara: embora uma meta-análise tenha mostrado uma melhor sobrevivência em pacientes após um tratamento bem sucedido, em comparação com pacientes com uma tentativa falhada⁹², os dados de ensaios aleatorizados confirmaram uma melhora na frequência da

angina e na qualidade de vida, mas não mostrou efeito na mortalidade geral^{93,94}. Devido a essas limitações, a seleção dos pacientes e a indicação dos procedimentos têm um papel importante na decisão de realizar uma recanalização da OTC. As diretrizes da European Society of Cardiology (ESC) recomendam procedimentos de OTC com classe I (nível de evidência B), desde que haja evidências de vitalidade e isquemia, assim como uma expectativa razoável de que o procedimento levará à redução da isquemia⁹⁵.

Nesse caso, a CSR pode continuar a ser uma alternativa válida em pacientes com lesões de OTC. Um estudo retrospectivo mostrou maior melhora dos sintomas em pacientes com angina refratária com lesões evidentes de OTC em comparação com pacientes sem lesões de OTC. Curiosamente, a melhora dos sintomas também foi evidente em pacientes com OTCs isoladas da artéria coronária direita (ACD). A drenagem venosa dessa artéria é independente do seio coronário, o que poderia explicar a falta de eficácia da CSR em áreas relacionadas à ACD. Porém, essa hipótese deve ser testada em grandes ensaios randomizados⁹⁶.

6.3 CONTRAPULSAÇÃO EXTERNA APRIMORADA

A contrapulsção externa aprimorada (EECP) é uma técnica não invasiva que demonstrou melhorar a perfusão coronária ao induzir fluxo retrógrado arterial durante a diástole. Além de seus efeitos de redução da pós-carga, que seriam análogos aos da bomba de balão intra-aórtico, a EECP também aumenta o retorno venoso ao coração. A EECP consiste em compressões sequenciais de 300 mm Hg e descompressões de três pares de manguitos colocados ao redor das panturrilhas, parte inferior e superior das coxas. As compressões controladas por ECG ocorrem no início da diástole em uma sequência distal-proximal e as descompressões ocorrem imediatamente antes da sístole. São necessárias 35 sessões, administradas 1 hora/dia, durante 7 semanas para alcançar o efeito desejado⁹⁷.

Embora os mecanismos pelos quais a EECP exerce o seu efeito antianginal não sejam completamente compreendidos, vários estudos forneceram informações a esse respeito. O aumento da arteriogênese colateral e a melhora da reserva de fluxo coronariano pelo aumento da produção de óxido nítrico e diminuição da endotelina-1 foram mencionados como o principal mecanismo da EECP⁹⁷⁻⁹⁹. Também foi demonstrado que a EECP melhora a função endotelial, reduz a rigidez arterial e os níveis de citocinas inflamatórias, induz a dilatação mediada pelo fluxo periférico e aumenta as células progenitoras circulantes (CD34+)¹⁰⁰⁻¹⁰⁴.

Devido à natureza do procedimento, não é possível realizar ensaios controlados duplo-cegos, o que levanta questões sobre um viés do operador e/ou um efeito placebo. Até o momento, o único estudo duplo-cego controlado por simulação, o Multicenter Study of Enhanced External Counterpulsation (MUST-EECP)¹⁰⁵, incluiu 139 pacientes com angina e isquemia documentada, randomizados para EECP ativo e contrapulsção hemodinamicamente inativa. Os pacientes do grupo EECP apresentaram

menos sintomas de angina e melhora no tempo para depressão do segmento ST ≥ 1 mm na esteira. Esse estudo, no entanto, não incluiu especificamente pacientes com angina refratária. Duas meta-análises relataram melhora em pelo menos uma classe de angina CCS em 85%¹⁰⁶ e 86%¹⁰⁷ dos pacientes com angina refratária. Outra meta-análise, incluindo 6 estudos prospectivos, mostrou aumento da perfusão miocárdica em pacientes com DAC¹⁰⁸.

Apesar de seu alto perfil de segurança, a EECP apresenta diversas contraindicações, como valvopatia grave, especialmente insuficiência aórtica; arritmias; coagulopatia com INR $> 2,5$; doença arterial e venosa periférica grave; insuficiência cardíaca descompensada; e hipertensão grave. Apesar das evidências acumuladas sobre eficácia, segurança e relação custo-eficácia, a EECP ainda não foi totalmente traduzida para uso clínico devido ao seu regime demorado e à falta de centros especializados¹⁰⁹.

6.4 REVASCULARIZAÇÃO MIOCÁRDICA EXTRACORPÓREA POR ONDAS DE CHOQUE

A revascularização miocárdica extracorpórea por ondas de choque (ESMR) é outra técnica não invasiva promissora, que visa melhorar a perfusão miocárdica em áreas isquêmicas por meio da aplicação de ondas acústicas¹¹⁰. Ela aplica ondas de choque de baixa intensidade – 0,09 mJ/mm², um décimo de toda a energia fornecida na litotripsia – com resolução de milímetros a qualquer área de tratamento pretendida sob orientação ecocardiográfica. Nove sessões de tratamento de 20 minutos consistindo em 100 choques por zona de tratamento durante 9 semanas são recomendadas de acordo com o protocolo de tratamento. É um procedimento seguro e bem tolerado, tendo como contraindicações má janela acústica e trombo ventricular esquerdo¹¹¹.

Foi sugerido que várias vias angiogênicas estão envolvidas nos efeitos benéficos do ESMR^{112,113}. Considera-se que o estresse de cisalhamento nas membranas celulares endocárdicas, induzido por ondas de choque, leve à hiperpolarização, ativação de Ras e formação de radicais livres, com consequente aumento na produção de óxido nítrico, regulação positiva de quimioatraentes, como o fator de crescimento endotelial vascular, fator 1 derivado do estroma¹¹⁴⁻¹¹⁷. Esses quimioatraentes, por sua vez, podem levar ao recrutamento de células progenitoras para as áreas de tecido isquêmico. Assim, a ESMR pode levar à vasodilatação, redução da resposta inflamatória e neovascularização¹¹⁷.

Dados de pequenos ensaios clínicos randomizados e experimentais confirmaram a eficácia da ESMR na melhora dos sintomas, redução do uso de nitratos de ação curta e hospitalizações, no aumento da perfusão miocárdica em diferentes períodos de acompanhamento até 72 meses em pacientes com DAC estável e especificamente pacientes com angina refratária^{116,121}. Um estudo prospectivo controlado de 72 pacientes com angina refratária mostrou melhora dos sintomas e parâmetros de qualidade de vida, aumento da perfusão miocárdica em 6 meses, com efeito sustentado

por um período de tempo mais longo^{117,118}. Os resultados de uma meta-análise, incluindo 39 estudos, 1.006 pacientes estavam de acordo com os estudos anteriores de ESMR, confirmando a eficácia e segurança da técnica¹²².

6.5 TERAPIA COM CÉLULAS-TRONCO

A terapia celular com progenitores derivados da medula óssea emergiu como uma opção terapêutica promissora para pacientes com angina refratária. Diferentes populações de células vasculogênicas autólogas de medula óssea, incluindo células mononucleares não fracionadas, células CD34+ ou CD133+, foram injetadas em áreas isquêmicas para melhorar a perfusão de territórios do VE que de outra forma não seriam passíveis de revascularização¹²³. Existem duas rotas de entrega mais comuns dessas células: intramiocárdica e intracoronária. Os níveis circulantes de células CD34+ indicam DAC avançada, função física, resultados clínicos adversos após infarto do miocárdio e sobrevida global^{124,125}. Em modelos pré-clínicos de infarto do miocárdio, células CD34+ isoladas foram associadas a melhorias no desempenho geral do miocárdio e no movimento regional da parede e mostraram potencial na redução da fibrose e no aumento da angiogênese¹²⁶.

A segurança e a viabilidade da injeção intramiocárdica de células-tronco CD34+ autólogas foram demonstradas em um ensaio clínico randomizado, duplo-cego, de Fase I / IIa em 24 pacientes com angina refratária, que encontrou potencial bioatividade com melhora na classe de angina CCS¹²⁷. Um ensaio randomizado de fase II, incluindo 167 pacientes com angina refratária, identificou uma melhora significativa nos sintomas de angina e na tolerância ao exercício com injeção intramiocárdica de células-tronco CD34+ autólogas em vez de placebo aos 6, 12 meses, com resultados persistentes aos 24 meses de acompanhamento. Além disso, houve uma tendência de redução nas taxas de eventos cardíacos adversos maiores¹²⁸.

A segurança e eficácia da injeção intracoronária de células-tronco CD34+ autólogas em 2 concentrações (dose baixa e dose alta) foram avaliadas em 38 pacientes sem opção de DAC e disfunção ventricular esquerda em um estudo randomizado de fase I¹²⁹. As principais descobertas do estudo foram melhora da angina, fração de ejeção do ventrículo esquerdo, redução do remodelamento em 1 e 5 anos de acompanhamento. A melhora dos resultados clínicos e da função cardíaca foram correlacionados com a angiogênese avaliada pela angiografia coronária, em vez da dose de CD34+^{130,131}.

A entrega transendocárdica de outras células autólogas derivadas da medula óssea, células CD133+, provou ser segura e viável em dois pequenos ensaios randomizados de fase I, sem avaliação de desfechos de eficácia^{132,133}. Outro ensaio randomizado de fase I de injeção intramiocárdica de células CD133+ no subconjunto de pacientes com angina refratária com disfunção do VE confirmou o perfil de segurança dos ensaios anteriores e

mostrou melhorias significativas na classe de angina CCS, perfusão miocárdica e função avaliada por método único – tomografia computadorizada por emissão de fótons aos 12 meses¹³⁴.

Além disso, melhorias na perfusão miocárdica foram positivamente correlacionadas com os fatores de crescimento proangiogênicos, fator de crescimento de hepatócitos e fator de crescimento derivado de plaquetas tipo bb, substâncias envolvidas na neovascularização, crescimento de células endoteliais e musculares^{135,136}. A maior meta-análise realizada até o momento concluiu que as terapias baseadas em células melhoram não apenas os índices de angina (episódios de angina, classe de angina CCS, tolerância ao exercício e medicamentos antianginosos), mas também mortalidade e eventos cardiovasculares adversos importantes^{137,138}.

6.6 ESTIMULAÇÃO DA MEDULA ESPINHAL E ESTIMULAÇÃO ELÉTRICA NERVOSA TRANSCUTÂNEA (TENS)

O uso da estimulação da medula espinhal/nervo para o tratamento da angina refratária se baseia em uma explicação alternativa para a origem da dor torácica, ou seja, que sua causa pode não residir no miocárdio, mas sim se originar na sua elaboração no sistema nervoso somatossensorial¹³⁹. O sistema nervoso central (SNC) é responsável pela percepção da dor torácica visceral, e foi demonstrado que pacientes diagnosticados com angina na ausência de obstruções nas artérias coronárias apresentam diferenças regionais características na ativação cerebral em comparação com pacientes com DAC convencional^{139,140}.

Isso indica que, embora a angina em pacientes com DAC seja devido a uma incompatibilidade entre oferta e demanda, a dor torácica de pacientes sem DAC pode ser decorrente do processamento anormal do SNC de sinais aferentes do miocárdio, levando a um córtex cerebral inapropriado e aumentado a ativação e a sensação subjetiva de dor. A estimulação da medula espinhal foi projetada para corrigir esse processo neuropático desadaptativo, embora também tenham sido demonstrados efeitos miocárdicos adicionais. Em um estudo com 60 pacientes submetidos à angioplastia coronária, de Vries et al¹⁴¹ avaliaram o efeito da neuroestimulação elétrica transcutânea na perfusão colateral funcional, analisada como a razão entre a pressão de cunha coronária e a pressão aórtica. Utilizando um desenho cruzado em dois grupos paralelos, os autores mostraram que a relação Pw/Pa aumenta durante a isquemia quando a neuroestimulação elétrica está ativa, enquanto diminui quando está inativa, um efeito que pode estar relacionado ao recrutamento de vasos colaterais via b-receptores adrenérgicos.

A estimulação da medula espinhal é um procedimento cirúrgico que consiste na implantação de um ou mais eletrodos no espaço peridural do canal medular. O(s) eletrodo(s) são conectados a um gerador de pulsos implantável e fornecem, sob demanda, uma corrente elétrica fraca à medula espinhal, resultando em parestesia periférica e retirada da dor. Além da

angina refratária, o procedimento é indicado para síndrome de dor regional complexa e dor radicular após falha na síndrome de cirurgia nas costas, dor no coto após amputação e dor devido a lesão de nervo periférico, doença vascular periférica e neuropatia diabética. As taxas de sucesso sintomático para essas indicações foram relatadas na faixa de 50 a 75%¹³⁹.

Os estudos sobre estimulação da medula espinhal na angina refratária são limitados, principalmente a estudos pequenos e abertos¹⁴²⁻¹⁴⁵. Duas meta-análises de 14 e 12 estudos em pacientes com angina refratária encontraram maior duração do exercício, menor frequência de angina e consumo de nitrato associados à estimulação da medula espinhal. Estudos futuros terão de testar se esses efeitos são confirmados em coortes maiores¹⁴⁶⁻¹⁴⁷.

6.7 REVASCULARIZAÇÃO TRANSMIOCÁRDICA A LASER

A revascularização transmiocárdica a laser (TMLR) é uma técnica que visa criar canais de 1 mm na parede do ventrículo esquerdo. O procedimento pode ser realizado de forma percutânea ou cirúrgica por meio de toracotomia lateral sob anestesia geral. A justificativa por trás deste procedimento e os mecanismos de sua eficácia permanecem obscuros, e a hipótese de que os canais fornecem perfusão miocárdica direta se mostrou inconsistente, uma vez que os canais se fecharam após alguns dias do procedimento. Dois outros mecanismos, incluindo desnervação e angiogênese, foram propostos, mas nenhuma evidência clara foi obtida¹⁴⁸.

Apesar dos resultados encorajadores de eficácia e segurança relatados nos estudos iniciais, o TMLR tem gerado controvérsias relacionadas à falta de consistência nos estudos posteriores e à falta de explicação sobre os possíveis mecanismos de ação. Uma meta-análise de 10 estudos e 1.359 pacientes comparando TMLR com terapia médica, ponte de safena ou simpatectomia relatou resultados desfavoráveis no risco/benefício, apesar de melhorias nas medidas de resultados subjetivos, como como escore de angina, tolerância ao exercício e questionário de qualidade de vida¹⁴⁸. Outra meta-análise de 7 ensaios comparando TMLR com terapia médica confirmou ainda mais os resultados da análise anterior¹⁴⁹.

Vários tipos e técnicas de laser foram desenvolvidos usando uma abordagem percutânea. O único estudo duplo-cego randomizado em 298 usando um laser Holmium: YAG não mostrou benefícios de ambas as doses (dose alta, dose baixa) de TMLR percutânea em comparação com um procedimento simulado em seis meses. Em vez disso, relatou mais casos de infarto agudo do miocárdio com essa técnica¹⁵⁰. Uma meta-análise não relatou benefícios da TMLR percutânea em relação a um grupo de controle na classe de angina CCS, tolerância ao exercício e perfusão miocárdica aos 12 meses¹⁴⁹.

6.8 ANGINA MICROVASCULAR REFRATÁRIA

Foi sugerido que a disfunção microvascular (DMV) é um componente significativo que contribui para a angina refratária¹⁵¹⁻¹⁵³. Apesar das intervenções farmacológicas e do estilo de vida direcionados por diretrizes, mais da metade dos pacientes com angina microvascular apresentam sintomas refratários que não são aliviados pela terapia médica¹⁵⁴. Porém, as opções de tratamento para esses pacientes permanecem limitadas. Além disso, como a DMV não é testada rotineiramente durante a angiografia coronária invasiva e permanece amplamente subdiagnosticada. Portanto, o tratamento da angina refratária não deve focar apenas na disfunção macro, mas também na microvascular¹⁵⁵.

A utilidade de ferramentas terapêuticas foi testada no manejo da angina refratária nas últimas décadas, mas somente uma pequena parcela foi validada na população de pacientes com angina microvascular. Foi demonstrado que a EECF melhora a reserva de fluxo coronário, índice de resistência microvascular, juntamente com melhorias na classe de angina CCS e tolerância ao exercício. Considerava-se que esses efeitos fossem mediados pela estimulação da formação de novas artérias colaterais e melhora da função endotelial¹⁵⁶⁻¹⁵⁹. A terapia celular é outra opção promissora para tratar a angina microvascular refratária. Foi demonstrado que células progenitoras derivadas da medula óssea promovem a neovascularização e, conseqüentemente, a perfusão miocárdica, levando ao aumento da contratilidade em modelos in vivo¹⁶⁰.

REFERÊNCIAS

1. Heberden W. Some account of a disorder of the breast. *Med Trans R Coll Phys Lond* 1772;2:59–67.
2. Rosen SD, Camici PG. The brain-heart axis in the perception of cardiac pain: the elusive link between ischaemia and pain. *Ann Med* 2000;32:350–364.
3. Montalescot G, Sechtem U, Achenbach S, Andreotti F, Arden C, Budaj A, et al. 2013 ESC guidelines on 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.
4. Neumann F-J, Sousa-Uva M, Ahlsson A, Alfonso F, Banning AP, Benedetto U, et al; ESC Scientific Document Group. 2018 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization. *Eur Heart J* 2019;40:87–165.
5. Knuuti J, Wijns W, Saraste A, Capodanno D, Barbato E, Funck-Brentano C, et al. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes. *Eur Heart J* 2020;41:407–477.
6. Mannheimer C, Camici P, Chester MR, et al. The problem of chronic refractory angina; report from the ESC Joint Study Group on the Treatment of Refractory Angina. *Eur Heart J* 2002;23:355–70.

7. Task Force M, Montalescot G, Sechtem U, et al. 2013 ESC guidelines on 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.
8. Jolicoeur EM, Cartier R, Henry TD, et al. Patients with coronary artery disease unsuitable for revascularization: definition, general principles, and a classification. *Can J Cardiol* 2012;28:S50–9.
9. Henry TD, Satran D, Jolicoeur EM. Treatment of refractory angina in patients not suitable for revascularization. *Nat Rev Cardiol* 2014;11:78–95.
10. Corcoran D, Young R, Adlam D, et al. Coronary microvascular dysfunction in patients with stable coronary artery disease: the CE-MARC 2 coronary physiology sub-study. *Int J Cardiol* 2018;266:7–14.
11. Sara JD, Widmer RJ, Matsuzawa Y, Lennon RJ, Lerman LO, Lerman A. Prevalence of coronary microvascular dysfunction among patients with chest pain and nonobstructive coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol Intv* 2015;8:1445–53.
12. Gould KL, Johnson NP. Coronary physiology beyond coronary flow reserve in microvascular angina: JACC State-of-the-Art Review. *J Am Coll Cardiol* 2018;72:2642–62.
13. Henry TD, Satran D, Hodges JS, et al. Longterm survival in patients with refractory angina. *Eur Heart J* 2013;34:2683–8.
14. Jolicoeur EM, Cartier R, Henry TD, et al. Patients With Coronary Artery Disease Unsuitable for Revascularization: Definition, General Principles, and a Classification. *Can J Cardiol* 2012;29(2):S50–S59.
15. Kunadian V, Chieffo A, Camici PG, et al. An EAPCI Expert Consensus Document on Ischaemia with Non-Obstructive Coronary Arteries in Collaboration with European Society of Cardiology Working Group on Coronary Pathophysiology & Microcirculation Endorsed by Coronary Vasomotor Disorders International. *EuroIntervention* 2021;16:1049–69.
16. Bairey Merz CN, Pepine CJ, Walsh MN, et al. Ischemia and No Obstructive Coronary Artery Disease (INOCA): Developing Evidence-Based Therapies and Research Agenda for the Next Decade. *Circulation* 2017;135:1075–92.
17. del Buono MG, Montone RA, Camilli M, et al. Coronary Microvascular Dysfunction Across the Spectrum of Cardiovascular Diseases: JACC State-of-the-Art Review. *J Am Coll Cardiol* 2021;78:1352–71.
18. Widmer RJ, Samuels B, Samady H, et al. The functional assessment of patients with non-obstructive coronary artery disease: expert review from an international microcirculation working group. *EuroIntervention* 2019;14:1694–702.
19. Campeau L, Lesperance J, Hermann J, et al. Loss of the improvement of angina between 1 and 7 years after aortocoronary bypass surgery: correlations with changes in vein grafts and in coronary arteries. *Circulation* 1979;60(2):1–5.

20. Brilakis ES, Mashayekhi K, Tsuchikane E, et al. Guiding Principles for Chronic Total Occlusion Percutaneous Coronary Intervention: A Global Expert Consensus Document. *Circulation* 2019;140:420–33.
21. Vescovo GM, Zivelonghi C, Scott B, Agostoni P. Percutaneous Coronary Intervention for Chronic Total Occlusion. *US Cardiology Review* 2020;14:e11.
22. Mohamed MO, Shoaib A, Gogas B, et al. Trends of repeat revascularization choice in patients with prior coronary artery bypass surgery. *Catheter Cardiovasc Interv* 2020;98:470–80.
23. Farkouh ME, Domanski M, Dangas GD, et al. Long-Term Survival Following Multivessel Revascularization in Patients With Diabetes: The FREEDOM Follow-On Study. *J Am Coll Cardiol* 2019;73:629–38.
24. Daemen J, Kuck KH, Macaya C, et al. Multivessel coronary revascularization in patients with and without diabetes mellitus: 3-year follow-up of the ARTS-II (Arterial Revascularization Therapies Study-Part II) trial. *J Am Coll Cardiol* 2008;52:1957–67.
25. Kapur A, Hall RJ, Malik IS, et al. Randomized comparison of percutaneous coronary intervention with coronary artery bypass grafting in diabetic patients. 1-year results of the CARDia (Coronary Artery Revascularization in Diabetes) trial. *J Am Coll Cardiol* 2010;55:432–40.
26. Schmauss D, Weis M. Cardiac Allograft Vasculopathy: Recent Developments. *Circulation* 2008;117:2131–41.
27. Shetty M, Chowdhury YS. Heart Transplantation Allograft Vasculopathy. In: StatPearls Publishing. 8 Sep 2021;1:2021.
28. Graham MM, Chambers RJ, Davies RF. Angiographic quantification of diffuse coronary artery disease: Reliability and prognostic value for bypass operations. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1999;118:618–27.
29. Kiernan TJ, Boilson BA, Sandhu GS, et al. Nonrevascularizable coronary artery disease following coronary artery bypass graft surgery: a population based study in Olmsted, Minnesota. *Coron Artery Dis* 2009;20:106–11.
30. Mukherjee D, Bhatt DL, Roe MT, et al. Direct myocardial revascularization and angiogenesis—how many patients might be eligible? *Am J Cardiol* 1999;84:598–600.
31. Williams B, Menon M, Satran D, et al. Patients with coronary artery disease not amenable to traditional revascularization: Prevalence and 3-year mortality. *Catheter Cardiovasc Interv* 2010;75:886–91.
32. Lenzen M, op Reimer WS, Norekvål TM, et al. Pharmacological Treatment and Perceived Health Status During 1-Year Follow Up in Patients Diagnosed with Coronary Artery Disease, But Ineligible for Revascularization: Results from the Euro Heart Survey on Coronary Revascularization. *Eur J Cardiovasc Nursing* 2006;5:115–21.
33. Benck L, Henry TD. CD34+ Cell Therapy for No-Option Refractory Disabling Angina: Time for FDA Approval? *Cardiovasc Revasc Med* 2019;20:177–78.

34. Sharma R, Tradewell M, Kohl LP, et al. Revascularization in “no option” patients with refractory angina: Frequency, etiology and outcomes. *Catheter Cardiovasc Interv* 2018;92:1215–19.
35. Mukherjee D, Comella K, Bhatt DL, et al. Clinical outcome of a cohort of patients eligible for therapeutic angiogenesis or transmyocardial revascularization. *Am Heart J* 2001;142:72–4.
36. Cavender MA, Alexander KP, Broderick S, et al. Long-term morbidity and mortality among medically managed patients with angina and multivessel coronary artery disease. *Am Heart J* 2009;158:933–40.
37. Henry TD, Satran D, Hodges JS, et al. Long-term survival in patients with refractory angina. *Eur Heart J* 2013;34:2683–88.
38. Al-Lamee RK, Nowbar AN, Francis DP. Percutaneous coronary intervention for stable coronary artery disease. *Heart* 2019;105:11–9.
39. Cannon RO, Epstein SE. “Microvascular angina” as a cause of chest pain with angiographically normal coronary arteries. *Am J Cardiol* 1988;1338–43.
40. Cannon RO. The sensitive heart: a syndrome of abnormal cardiac pain perception. *JAMA* 1995;273: 883–7.
41. Marzilli M, Merz CNB, Boden WE, et al. Obstructive coronary atherosclerosis and ischemic heart disease: an elusive link! *J Am Coll Cardiol* 2012;60:951–6.
42. Camici PG, d’Amati G, Rimoldi O. Coronary microvascular dysfunction: mechanisms and functional assessment. *Nat Rev Cardiol* 2014;12:48–62.
43. Marzilli M, Huqi A, Morrone D. Persistent angina: the Araba Phoenix of cardiology. *Am J Cardiovasc Drugs* 2010;10 Suppl 1:27–32.
44. Niccoli G, Antonio R, Antonio G, Crea F. Angina after percutaneous coronary intervention: the need for precision medicine. *Int J Cardiol* 2017; 248:14–9.
45. Stergiopoulos K, Boden WE, Hartigan P, et al. Percutaneous coronary intervention outcomes in patients with stable obstructive coronary artery disease and myocardial ischemia: a collaborative meta-analysis of contemporary randomized clinical trials. *JAMA Intern Med* 2014;174:232–40.
46. Murthy VL, Naya M, Taqueti VR, et al. Effects of sex on coronary microvascular dysfunction and cardiac outcomes. *Circulation* 2014;129:2518–27.
47. Ford TJ, Stanley B, Good R, et al. Stratified medical therapy using invasive coronary function testing in angina: the CorMicA trial. *J Am Coll Cardiol* 2018;72:2841–55.
48. Arnold JR, Karamitsos TD, Bhamra-Ariza P, et al. Myocardial oxygenation in coronary artery disease: Insights from blood oxygen level dependent magnetic resonance imaging at 3 Tesla. *J Am Coll Cardiol* 2012;59:1954–64.
49. Gallone G, Baldetti L, Beneduce A, Giannini F. Reassessing the meaning of fractional flow reserve and myocardial perfusion imaging: hemodynamical significance does not equal ischemia. *J Am Coll Cardiol Img* 2019;12:941–3.

50. Fallavollita JA, Malm BJ, Canty JM. Hibernating myocardium retains metabolic and contractile reserve despite regional reductions in flow, function, and oxygen consumption at rest. *Circ Res* 2003;92:48–55.
51. Stanley W. Changes in cardiac metabolism: a critical step from stable angina to ischaemic cardiomyopathy. *Eur Heart J Suppl* 2001;3:O2–7.
52. Foreman RD, Garrett KM, Blair RW. Mechanisms of cardiac pain. *Compr Physiol* 2015;5: 929–60.
53. Goldberger JJ, Arora R, Buckley U, Shivkumar K. Autonomic nervous system dysfunction: JACC Focus Seminar. *J Am Coll Cardiol* 2019;73:1189–206.
54. Fu LW, Longhurst JC. Regulation of cardiac afferent excitability in ischemia. *Handb Exp Pharmacol* 2009:185–225.
55. Pan HL, Chen SR. Sensing tissue ischemia: another new function for capsaicin receptors? *Circulation* 2004;110:1826–31.
56. Gaspardone A, Crea F, Tomai F, et al. Substance P potentiates the algogenic effects of intraarterial infusion of adenosine. *J Am Coll Cardiol* 1994;24:477–82.
57. Rosen SD, Camici PG. The brain-heart axis in the perception of cardiac Pain: the elusive link between ischaemia and pain. *Ann Med* 2000;32: 350–64.
58. Rosen SD, Paulesu E, Frith CD, et al. Central nervous pathways mediating angina pectoris. *Lancet* 1994;344:147–50.
59. Rosen SD, Paulesu E, Nihoyannopoulos P, et al. Silent ischemia as a central problem: Regional brain activation compared in silent and painful myocardial ischemia. *Ann Intern Med* 1996;124: 939–49.
60. Rosen SD, Paulesu E, Wise RJS, Camici PG. Central neural contribution to the perception of chest pain in cardiac syndrome X. *Heart* 2002;87: 513–9.
61. Sestito A, Lanza GA, Le Pera D, et al. Spinal cord stimulation normalizes abnormal cortical pain processing in patients with cardiac syndrome X. *Pain* 2008;139:82–9.
62. Liu A, Wijesurendra RS, Liu JM, et al. Diagnosis of microvascular angina using cardiac magnetic resonance. *J Am Coll Cardiol* 2018;71:969–79.
63. Povsic TJ, Broderick S, Anstrom KJ, et al. Predictors of longterm clinical endpoints in patients with refractory angina. *J Am Heart Assoc* 2015;e001287.
64. Henry TD, Satran D, Hodges JS, et al. Long-term survival in patients with refractory angina. *Eur Heart J* 2013;34:2683–8.
65. Cheng K, Sainsbury P, Fisher M, et al. Management of refractory angina pectoris. *Eur Cardiol Rev* 2016;11:69
66. Sainsbury PA, Fisher M, de Silva R. Alternative interventions for refractory angina. *Heart* 2017;103:1911–22.
67. Wright C, de Silva R. Management of refractory angina: the importance of winning over both hearts and minds. *Br J Cardiol* 2016;23:45–6.
68. Beck CS, Leighninger DS. Scientific basis for the surgical treatment of coronary artery disease. *J Am Med Assoc*. 1955;159:1264–1271.

69. Banai S, Ben Muvhar S, Parikh KH, Medina A, Sievert H, Seth A, Tsehoi J, Paz Y, Sheinfeld A, Keren G. Coronary Sinus Reducer Stent for the Treatment of Chronic Refractory Angina Pectoris. A Prospective, Open-Label, Multicenter, Safety Feasibility First-in-Man Study. *J Am Coll Cardiol*. 2007;49:1783–1789.
70. Giannini F, Tzanis G, Ponticelli F, Baldetti L, Demir OM, Mitomo S, Gallone G, Banai S, Colombo A. Technical aspects in coronary sinus Reducer implantation. *EuroIntervention*. 2020;15:1269–1277.
71. Camici PG, Crea F. Coronary microvascular dysfunction. *N Eng J Med*. 2007;356:830–840.
72. Kaski JC, Crea F, Gersh BJ, Camici P. Reappraisal of ischemic heart disease: Fundamental role of coronary microvascular dysfunction in the pathogenesis of angina pectoris. *Circulation*. 2018;138:1463–1480.
73. Stoller M, Traupe T, Khattab AA, De Marchi SF, Steck H, Seiler C. Effects of coronary sinus occlusion on myocardial ischemia in humans: Role of coronary collateral function. *Heart*. 2013;99:548–555.
74. Ido A, Hasebe N, Matsushashi H, Kikuchi K. Coronary sinus occlusion enhances coronary collateral flow and reduces subendocardial ischemia. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2001;280:1361–1367.
75. Giannini F, Baldetti L, Ielasi A, Ruparelia N, Ponticelli F, Latib A, Mitomo S. First Experience with the Coronary Sinus Reducer System for the Management of Refractory Angina in Patients Without Obstructive Coronary Artery Disease. *JACC Cardiovasc Interv*. 2017;10:1901–1903.
76. Parikh P, Bhatt P, Shah D, Thakar P, Naik A, Baxi H, Banai S, Parikh K. First-in-Human Use of Coronary Sinus Reducer in Patients with Refractory Angina. *J Am Coll Cardiol*. 2018;72:3227–3228.
77. Verheye S, Jolicœur EM, Behan MW, Pettersson P, Sainsbury P, Hill J, Vrolix M, Agostoni P, Engstrom T, Labinaz M. Efficacy of a device to narrow the coronary sinus in refractory Angina. *N Engl J Med*. 2015;372:519–527.
78. Abawi M, Nijho F, Stella PR, Voskuil M, Benedetto D, Doevendans PA, Agostoni P. Safety and efficacy of a device to narrow the coronary sinus for the treatment of refractory angina: A single-centre real-world experience. *Neth Heart J*. 2016;24:544–551.
79. Giannini F, Baldetti L, Ponticelli F, Ruparelia N, Mitomo S, Latib A, Montorfano M, Jabbour RJ, Aurelio A, Ferri L, et al. Coronary Sinus Reducer Implantation for the Treatment of Chronic Refractory Angina: A Single-Center Experience. *JACC Cardiovasc Interv*. 2018;11:784–792.
80. Konigstein M, Bazan S, Revivo M, Banai S. Coronary Sinus Reducer implantation improves symptoms, ischaemia and physical capacity in patients with refractory angina unsuitable for myocardial revascularisation: A single-centre experience. *EuroIntervention*. 2018;14:e452–e458.
81. Giannini F, Baldetti L, Konigstein M, Rosseel L, Ruparelia N, Gallone G, Colombo A, Banai S, Verheye S. Safety and efficacy of the reducer: A multi-center clinical registry–REDUCE study. *Int J Cardiol*. 2018;269:40–44.

82. Ponticelli F, Tzanis G, Gallone G. Safety and efficacy of Coronary Sinus Reducer implantation at 2-year follow-up. *Int J Cardiol.* 2019;292:87–90.
83. Zivelonghi C, Konigstein M, Azzano A, Agostoni P, Topilski Y, Banai S, Verheye S. Coronary sinus Reducer implantation results in improved oxygen kinetics at cardiopulmonary exercise test in patients with refractory angina. *EuroIntervention.* 2020.
84. Tzanis G, Palmisano A, Gallone G, Ponticelli F, Baldetti L, Esposito A, Colombo A, Giannini F. The impact of the coronary sinus reducer upon left ventricular function in patients with refractory angina pectoris. *Catheter Cardiovasc Interv.* 2019;95:6–10.
85. Giannini F, Palmisano A, Baldetti L, Benedetti G, Ponticelli F, Rancoita PMV, Ruparella N, Gallone G, Ancona M, Mangieri A, et al. Patterns of Regional Myocardial Perfusion Following Coronary Sinus Reducer Implantation: Insights by Stress Cardiac Magnetic Resonance. *Circ Cardiovasc Imaging.* 2019;12:1–3.
86. Gallone G, Baldetti L, Palmisano A, Ponticelli F, Tzanis G, Colombo A, Esposito A, Giannini F. Coronary Sinus Reducer Implantation to Reduce the Ischemic Burden in Refractory Angina. *JACC Cardiovasc Interv.* 2019;12:e11–e13.
87. Gallone G, Palmisano A, Baldetti L, Monti CB, Ponticelli F, Tzanis G, Colombo A, Esposito A, Giannini F. Improved Myocardial Function with Coronary Sinus Reducer in a Patient with Refractory Angina and Heart Failure With Reduced Ejection Fraction. *Can J Cardiol.* 2020;36:589.
88. Szekely Y, Topilsky Y, Bazan S, Revivo M, Banai S, Konigstein M. The impact of coronary sinus narrowing on diastolic function in patients with refractory angina. *Int J Cardiol.* 2019;291:8–12.
89. Brilakis ES, Mashayekhi K, Burke MN. How DECISION-CTO Can Help Guide the Decision to Perform Chronic Total Occlusion Percutaneous Coronary Intervention. *Circulation.* 2019;139:1684–1687.
90. Safley DM, Grantham JA, Hatch J, Jones PG, Spertus JA. Quality of life benefits of percutaneous coronary intervention for chronic occlusions. *Catheter Cardiovasc Interv.* 2014;84:629–634.
91. Grantham JA, Jones PG, Cannon L, Spertus JA. Quantifying the early health status benefits of successful chronic total occlusion Recanalization results from the FlowCardia's Approach to chronic total occlusion Recanalization (FACTOR) trial. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes.* 2010;3:284–290.
92. Hoebbers LP, Claessen BE, Elias J, Dangas GD, Mehran R, Henriques JPS. Meta-analysis on the impact of percutaneous coronary intervention of chronic total occlusions on left ventricular function and clinical outcome. *Int J Cardiol.* 2015;187:90–96.
93. Lee SW, Lee PH, Ahn JM, Park DW, Yun SC, Han S, Kang H. Randomized Trial Evaluating Percutaneous Coronary Intervention for the Treatment of Chronic Total Occlusion: The DECISION-CTO Trial. *Circulation.* 2019;139:1683.

94. Werner GS, Martin-Yuste V, Hildick-Smith D, Boudou N, Sianos G, Gelev V, Rumoroso JR. A randomized multicentre trial to compare revascularization with optimal medical therapy for the treatment of chronic total coronary occlusions. *Eur Heart J.* 2018;39:2484–2493.
95. Neumann FJ, Sousa-Uva M, Ahlsson A, Alfonso F, Banning AP, Benedetto U, Byrne RA, Collet JP, Falk V, Head SJ, et al. 2018 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization. *Eur Heart J.* 2019;40:87–165.
96. Zivelonghi C, Verheye S, Timmers L, Van Kuijk JP, Giannini F, Dekker M, Silvis M. Efficacy of Coronary Sinus Reducer in Patients with Non-revascularized Chronic Total Occlusions. *J Interv Cardiol.* 2020;31:775–779.
97. Masuda D, Nohara R, Hirai T, Kataoka K, Chen LG, Hosokawa R, Inubushi M, Tadamura E, Fujita M, Sasayama S. Enhanced external counterpulsation improved myocardial perfusion and coronary flow reserve in patients with chronic stable angina: Evaluation by ¹³N-ammonia positron emission tomography. *Eur Heart J.* 2001;22:1451–1458.
98. Buschmann EE, Utz W, Pagonas N, Schulz-Menger J, Busjahn A, Monti J, Maerz W. Improvement of fractional flow reserve and collateral flow by treatment with external counterpulsation (Art.Net.-2 Trial). *Eur J Clin Investig.* 2009;39:866–875.
99. Gloekler S, Meier P, De Marchi SF, Rutz T, Traupe T, Rimoldi SF, Wustmann K. Coronary collateral growth by external counterpulsation: A randomised controlled trial. *Heart.* 2010;96:202–207.
100. Bonetti PO, Barsness GW, Keelan PC, Schnell TI, Pumper GM, Kuvin JT, Schnall RP, Holmes DR, Higano ST, Lerman A. Enhanced external counterpulsation improves endothelial function in patients with symptomatic coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol.* 2003;41:1761–1768.
101. Nichols WW, Estrada JC, Braith RW, Owens K, Conti CR. Enhanced External Counterpulsation Treatment Improves Arterial Wall Properties and Wave Reflection Characteristics in Patients with Refractory Angina. *J Am Coll Cardiol.* 2006;48:1208–1214.
102. Casey DP, Conti CR, Nichols WW, Choi CY, Khuddus MA, Braith RW. Effect of Enhanced External Counterpulsation on Inflammatory Cytokines and Adhesion Molecules in Patients with Angina Pectoris and Angiographic Coronary Artery Disease. *Am J Cardiol.* 2008;101:300–302.
103. Braith RW, Conti CR, Nichols WW, Choi CY, Khuddus MA, Beck DT, Casey DP. Enhanced external counterpulsation improves peripheral artery flow-mediated dilation in patients with chronic angina: A randomized sham-controlled study. *Circulation.* 2010;122:1612–1620.
104. Kiernan TJ, Boilson BA, Tesmer L, Harbuzariu A, Simari RD, Barsness GW. Effect of enhanced external counterpulsation on circulating CD34+ progenitor cell subsets. *Int J Cardiol.* 2011;153:202–206.
105. Arora RR, Chou TM, Jain D, Fleishman B, Crawford L, McKiernan T, Nesto RW. The multicenter study of enhanced external counterpulsation

- (MUST-EECP): Effect of EECP on exercise-induced myocardial ischemia and anginal episodes. *J Am Coll Cardiol*. 1999;33:1833–1840.
106. Zhang C, Liu X, Wang X, Wang Q, Zhang Y, Ge Z. Efficacy of enhanced external counterpulsation in patients with chronic refractory angina on Canadian cardiovascular society (CCS) angina class. *Medicine*. 2015;94:e2002.
107. Shah SA, Shapiro RJ, Mehta R, Snyder JA. Impact of enhanced external counterpulsation on Canadian Cardiovascular Society angina class in patients with chronic stable angina: A meta-analysis. *Pharmacotherapy*. 2010;30:639–645.
108. Qin X, Deng Y, Wu D, Yu L, Huang R. Does enhanced external counterpulsation (EECP) significantly affect myocardial perfusion? A systematic review & meta-analysis. *PLoS ONE*. 2016;11:e0151822
109. McKenna C, Hawkins N, Claxton K, McDaid C, Suekarran S, Light K, Chester M, Cleland JGF, Woolacott N, Sculpher M. Cost-effectiveness of enhanced external counterpulsation (EECP) for the treatment of stable angina in the United Kingdom. *Int J Technol Assess Health Care*. 2010;26:175–182.
110. Li H, Liu ML. Cardiac shock wave therapy: An alternative non-invasive therapy for refractory angina. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2018;22:5402–5410.
111. Cassar A, Prasad M, Rodriguez-Porcel M, Reeder GS, Karia D, DeMaria AN, Lerman A. Safety and efficacy of extracorporeal shock wave myocardial revascularization therapy for refractory angina pectoris. *Mayo Clin Proc*. 2014;89:346–354.
112. Nishida T, Shimokawa H, Oi K, Tatewaki H, Uwatoku T, Abe K, Matsumoto Y. Extracorporeal cardiac shock wave therapy markedly ameliorates ischemia-induced myocardial dysfunction in pigs in vivo. *Circulation*. 2004;110:3055–3061.
113. Yoshida J, Ohmori K, Takeuchi H, Shinomiya K, Namba T, Kondo I, Kiyomoto H, Kohno M. Treatment of ischemic limbs based on local recruitment of vascular endothelial growth factor-producing inflammatory cells with ultrasonic microbubble destruction. *J Am Coll Cardiol*. 2005;46:899–905.
114. Mariotto S, Cavalieri E, Amelio E, Ciampa AR, De Prati AC, Marlinghaus E, Russo S, Suzuki H. Extracorporeal shock waves: From lithotripsy to anti-inflammatory action by NO production. *Nitric Oxide Biol Chem*. 2005;12:89–96.
115. Aicher A, Heeschen C, Sasaki KI, Urbich C, Zeiher AM, Dimmeler S. Low-energy shock wave for enhancing recruitment of endothelial progenitor cells: A new modality to increase efficacy of cell therapy in chronic hind limb ischemia. *Circulation*. 2006;114:2823–2830.
116. Prasad M, Wan Ahmad WA, Sukmawan R, Magsombol EBL, Cassar A, Vinshtok Y, Ismail MD. Extracorporeal shockwave myocardial therapy is efficacious in improving symptoms in patients with refractory angina pectoris—A multicenter study. *Coron Artery Dis*. 2015;26:194–200.

117. Alunni G, Marra S, Meynet I, D'Amico S, Pianelli M, Zema D, Bongiovanni F, Gaita F. The beneficial effect of extracorporeal shockwave myocardial revascularization in patients with refractory angina. *Cardiovasc Revascularization Med.* 2015;16:6–11.
118. Alunni G, Barbero U, Vairo A, D'Amico S, Pianelli M, Zema D, Bongiovanni F, Gaita F. The beneficial effect of extracorporeal shockwave myocardial revascularization: Two years of follow-up. *Cardiovasc Revascularization Med.* 2017;18:572–576.
119. Kikuchi Y, Ito K, Shindo T, Hao K, Shiroto T, Matsumoto Y, Takahashi J. A multicenter trial of extracorporeal cardiac shock wave therapy for refractory angina pectoris: Report of the highly advanced medical treatment in Japan. *Heart Vessels.* 2019;34:104–113.
120. Vainer J, Habets JHM, Schalla S, Lousberg HP, de Pont CDJM, Vöö SA, Brans BT, Hoorntje JCA, Waltenberger J. Cardiac shockwave therapy in patients with chronic refractory angina pectoris. *Neth Heart J.* 2016;24:343–349.
121. Schmid JP, Capoferri M, Wahl A, Eshtehardi P, Hess OM. Cardiac ShockWave Therapy for Chronic Refractory Angina Pectoris. A Prospective Placebo-Controlled Randomized Trial. *Cardiovasc Ther.* 2013;31:1–6.
122. Burneikaite G, Shkolnik E, Čelutkienė J, Zuoziene G, Butku viene I, Petrauskienė B, Šerpytis P, Laucevičius A, Lerman A. Cardiac shock-wave therapy in the treatment of coronary artery disease: Systematic review and meta-analysis. *Cardiovasc Ultrasound.* 2017;15:1–13.
123. Prasad M, Corban MT, Henry TD, Dietz AB, Lerman LO, Lerman A. Promise of Autologous CD34+ Stem/Progenitor Cell Therapy for Treatment of Cardiovascular Disease. *Cardiovasc Res.* 2020;116:1423–1424.
124. Patel RS, Li Q, Ghasemzadeh N, Eapen DJ, Moss LD, Janjua AU, Manocha P. Circulating CD34+ progenitor cells and risk of mortality in a population with coronary artery disease. *Circ Res.* 2015;116:289–297.
125. Kleinman ME, Blei F, Gurtner GC. Circulating endothelial progenitor cells and vascular anomalies. *Lymphat Res Biol.* 2005;3:234–239.
126. Kawamoto A, Iwasaki H, Kusano K, Murayama T, Oyamada A, Silver M, Hulbert C. CD34-positive cells exhibit increased potency and safety for therapeutic neovascularization after myocardial infarction compared with total mononuclear cells. *Circulation.* 2006;114:2163–2169.
127. Losordo DW, Schatz RA, White CJ, White CJ, Udelson JE, Veereshwarayya V, Durgin M, Poh KK, Weinstein R, Kearney M, et al. Intramyocardial transplantation of autologous CD34+ stem cells for intractable angina: A phase I/IIa double-blind, randomized controlled trial. *Circulation.* 2007;115:3165–3172.
128. Henry TD, Schaer GL, Traverse JH, Traverse JH, Povsic TJ, Davidson C, Lee JC, Costa MA. Autologous CD34+ cell therapy for refractory angina: 2-year outcomes from the ACT34-CMI study. *Cell Transplant.* 2016;25:1701–1711.

129. Henry TD, Losordo DW, Traverse JH, Schatz RA, Joliceur EM, Schaer GL, Clare R, Chiswell K, White CJ, Fortuin FD, et al. Autologous CD34+ cell therapy improves exercise capacity, angina frequency and reduces mortality in no-option refractory angina: A patient-level pooled analysis of randomized double-blinded trials. *Eur Heart J*. 2018;39:2208–2216.
130. Lee FY, Chen YL, Sung PH, Ma MC, Pei SN, Wu CJ, Yang CH. Intracoronary transfusion of circulation-derived CD34+ cells improves left ventricular function in patients with end-stage diffuse coronary artery disease unsuitable for coronary intervention. *Crit Care Med*. 2015;43:2117–2132.
131. Sung PH, Lee FY, Tong MS, Chiang JY, Pei SN, Ma MC, Li YC. The five-year clinical and angiographic follow-up outcomes of intracoronary transfusion of circulation-derived CD34+ cells for patients with end-stage diffuse coronary artery disease unsuitable for coronary intervention—Phase I clinical trial. *Crit Care Med*. 2018;46:e411-e418.
132. Jimenez-Quevedo P, Gonzalez-Ferrer JJ, Sabate M, Garcia-Moll X, Delgado-Bolton R, Llorente L, Bernardo E. Selected CD133+ progenitor cells to promote angiogenesis in patients with refractory angina final results of the PROGENITOR randomized trial. *Circ Res*. 2014;115:950-960.
133. Wojakowski W, Jadczyk T, Michalewska-Włodarczyk A, Parma Z, Markiewicz M, Rychlik W, Kostkiewicz M. Effects of transendocardial delivery of bone marrow-derived CD133+ cells on left ventricle perfusion and function in patients with refractory angina. *Circ Res*. 2017;120:670-680.
134. Bassetti B, Carbuicchio C, Catto V, Gambini E, Rurali E, Bestetti A, Gaipa G. Linking cell function with perfusion: Insights from the transcatheter delivery of bone marrow-derived CD133 + cells in ischemic refractory cardiomyopathy trial (RECARDIO). *Stem Cell Res Ther*. 2018;9:1-14.
135. Kucia M, Dawn B, Hunt G. Cells expressing early cardiac markers reside in the bone marrow and are mobilized into the peripheral blood after myocardial infarction. *Circ Res*. 2004;95:1191-1199.
136. Urbich C, Aicher A, Heeschen C, Dernbach E, Hofmann WK, Zeiher AM, Dimmeler S. Soluble factors released by endothelial progenitor cells promote migration of endothelial cells and cardiac resident progenitor cells. *J Mol Cell Cardiol*. 2005;39:733-742.
137. Jones DA, Weeraman D, Colicchia M, Hussain MA, Veerapen D, Andiapen M, Rathod KS, Baumbach A, Mathur A. The impact of cell therapy on cardiovascular outcomes in patients with refractory angina: An updated systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Circ Res*. 2019;124:1786-1795.
138. Khan AR, Farid TA, Pathan A, Tripathi A, Ghafghazi S, Wysoczynski M, Bolli R. Impact of cell therapy on myocardial perfusion and cardiovascular outcomes in patients with angina refractory to medical therapy: A systematic review and meta-analysis. *Circ Res*. 2016;118:984-993.
139. Gallone G, Baldetti L, Tzanis G, Gramegna M, Latib A, Colombo A, Henry TD, Giannini F. Refractory Angina: From Pathophysiology to New Therapeutic Nonpharmacological Technologies. *JACC Cardiovasc Interv*. 2020;13:1-19.

140. Rosen SD, Paulesu E, Wise RJS, Camici PG. Central neural contribution to the perception of chest pain in cardiac syndrome X. *Heart*. 2002;87:513-519.
141. De Vries J, Anthonio RL, De Jongste MJL, Jessurun GA, Tan ES, de Smet BJGL, van den Heuvel AFM, Staal MJ, Zijlstra F. The effect of electrical neurostimulation on collateral perfusion during acute coronary occlusion. *BMC Cardiovasc Disord*. 2007;7:1-8.
142. Eldabe S, Thomson S, Duarte R, Brookes M, Debelder M, Raphael J, Davies E, Taylor R. The effectiveness and cost-effectiveness of spinal cord stimulation for refractory angina (RASCAL study): A pilot randomized controlled trial. *Neuromodulation*. 2016;19:60-69.
143. Saraste A, Ukkonen H, Varis A, Vasankari T, Tunturi S, Taittonen M, Rautakorpi P, Luotolahti M, Airaksinen KEJ, Knuuti J. Effect of spinal cord stimulation on myocardial perfusion reserve in patients with refractory angina pectoris. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2015;16:449-455.
144. Lanza GA, Sestito A, Sgueglia GA, Infusino F, Papacci F, Visocchi M, Ierardi C, Meglio M, Bellocchi F, Crea F. Effect of spinal cord stimulation on spontaneous and stress-induced angina and “ischemia-like” ST-segment depression in patients with cardiac syndrome X. *Eur Heart J*. 2005;26:983-989.
145. Eddicks S, Maier-Hau K, Schenk M, Müller A, Baumann G, Theres H. Thoracic spinal cord stimulation improves functional status and relieves symptoms in patients with refractory angina pectoris: The first placebo-controlled randomised study. *Heart*. 2007;93:585-590.
146. Imran TF, Malapero R, Qavi AH, Hasan Z, de la Torre B, Patel YR, Yong RJ, Djousse L, Gaziano JM, Gerhard-Herman MD. Efficacy of spinal cord stimulation as an adjunct therapy for chronic refractory angina pectoris. *Int J Cardiol*. 2017;227:535-542.
147. Pan X, Bao H, Si Y, Xu C, Chen H, Gao X, Xie X, Xu Y, Sun F, Zeng L. Spinal Cord Stimulation for Refractory Angina Pectoris. *Clin J Pain*. 2017;33:543-551.
148. Briones E, Lacalle JR, Marin-Leon I. Transmyocardial laser revascularization versus medical therapy for refractory angina. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015;2.
149. Schofield PM, McNab D. NICE evaluation of transmyocardial laser revascularisation and percutaneous laser revascularisation for refractory angina. *Heart*. 2010;96:312-313.
150. Leon MB, Kornowski R, Downey WE, Weisz G, Baim S, Bonow RO, Hendel RC, Cohen DJ, Gervino E, Laham R, et al. A blinded, randomized, placebo-controlled trial of percutaneous laser myocardial revascularization to improve angina symptoms in patients with severe coronary disease. *J Am Coll Cardiol*. 2005;46:1812-1819.
151. Lanza GA, DeVita A, Kaski JC. “Primary” microvascular angina: Clinical characteristics, pathogenesis and management. *Interv Cardiol Rev*. 2018;13:108-111.

152. Taqueti VR, Di Carli MF. Coronary Microvascular Disease Pathogenic Mechanisms and Therapeutic Options: JACC State-of-the-Art Review. *J Am Coll Cardiol.* 2018;72:2625-2641.
153. Bairey Merz CN, Pepine CJ, Shimokawa H, Berry C. Treatment of coronary microvascular dysfunction. *Cardiovasc Res.* 2020;116:856-870.
154. Vermeltoort IAC, Teule GJJ, Van Dijk AB. Long-term prognosis of patients with cardiac syndrome X: A review. *Neth Heart J.* 2012;20:365-371.
155. Ford TJ, Stanley B, Good R, Rocchiccioli P, McEntegart M, Watkins S, Eteiba H, Shaukat A, Lindsay M, Robertson K, et al. Stratified Medical Therapy Using Invasive Coronary Function Testing in Angina: The CorMicA Trial. *J Am Coll Cardiol.* 2018;72:2841-2855.
156. Lin S, Xiao-Ming W, Gui-Fu W. Expert consensus on the clinical application of enhanced external counterpulsation in elderly people (2019). *Aging Med.* 2020;3:19-27.
157. Kronhaus KD, Lawson WE. Enhanced external counterpulsation is an effective treatment for Syndrome X. *Int J Cardiol.* 2009;135:256-257.
158. Luo C, Liu D, Wu G, Hu C, Zhang Y, Du Z, Dong Y. Effect of enhanced external counterpulsation on coronary slow flow and its relation with endothelial function and inflammation: A mid-term follow-up study. *Cardiology.* 2012;122:260-268.
159. Liang J, Li X, Wu F, Zhang H, Wu G. GW29-e0861 Effect of Enhanced External Counterpulsation on Microvascular Dysfunction in Patients with Coronary Artery Disease after Coronary Stent Implantation. *J Am Coll Cardiol.* 2018;72:C236.
160. Orlic D, Kajstura J, Chimenti S, Orlic D, Kajstura J, Chimenti S, Jakoniuk I, Anderson SM, Li B, Pickel J, et al. Bone marrow cells regenerate infarcted myocardium. *Nature.* 2001;410:701-705.

CAPÍTULO 30

AVANÇOS E APLICAÇÕES DO TESTE CARDIOPULMONAR DE EXERCÍCIO NA PRÁTICA CLÍNICA

Claudina Mendes Horevicht
Henrique Viviani.

RESUMO

Recentemente, a Sociedade Brasileira de Cardiologia publicou diretrizes atualizadas sobre o teste ergométrico ou teste de exercício (TE), com novas informações relacionadas aos exames em população adulta e adequações do exame nas síndromes respiratórias agudas. A ergonomia, nesse caso, não se refere somente ao TE, abrangendo também teste cardiopulmonar de exercício (TCPE), importante na avaliação cardiorrespiratória e, muitas vezes, na prescrição de exercícios. Realizado em esteiras ou bicicletas ergométricas, o TCPE avalia a resposta do coração, pulmões e músculos durante o exercício físico progressivo. Durante o teste, parâmetros como frequência cardíaca, pressão arterial, consumo de oxigênio, ventilação pulmonar e limiar anaeróbio são monitorados para fornecer uma visão abrangente da capacidade funcional do indivíduo. Especificamente em pacientes com doenças cardíacas, pulmonares ou metabólicas, o TCPE fornece informações sobre a capacidade de exercício, limitações funcionais e respostas cardiovasculares, orientando a reabilitação cardíaca, o tratamento e a gestão da condição. Além disso, é utilizado em pesquisa clínica para investigar a fisiologia do exercício, as respostas adaptativas ao treinamento e os efeitos de intervenções terapêuticas. Avanços tecnológicos têm aprimorado sua precisão e praticidade, permitindo uma análise mais detalhada e acessível da função cardiorrespiratória. Sua capacidade de fornecer uma avaliação abrangente da resposta do corpo ao exercício o torna, portanto, uma ferramenta importante para profissionais de saúde, treinadores e pesquisadores interessados na promoção da saúde e no tratamento de condições médicas relacionadas ao exercício.

Palavras-chave: Teste de esforço cardiopulmonar. Capacidade funcional cardiopulmonar. Reabilitação cardiopulmonar. Doenças cardíacas. Doenças pulmonares

1. PANORAMA GERAL

Nas doenças cardiopulmonares, a intolerância ao exercício é uma característica clínica importante desde os estágios iniciais, se tornando fonte

de sintomas e motivo de encaminhamento médico. A limitação ao exercício é um dos problemas mais incapacitantes vivenciados por pacientes com insuficiência cardíaca (IC), por exemplo¹. Sua quantificação pode ser avaliada por vários métodos, mas uma análise minuciosa dos sistemas orgânicos e das vias envolvidas na resposta fisiológica prejudicada é obtida pela verificação das trocas gasosas do exercício com teste cardiopulmonar de exercício (TCPE). Essa técnica permite examinar minuciosamente as razões da dispneia e da fadiga para diferenciar com precisão distúrbios cardíacos dos pulmonares, otimizar o processo de tomada de decisão e a previsão de resultados e determinar os alvos terapêuticos². Além disso, o TCPE se estabeleceu como uma técnica reprodutível e segura^{3,4}.

A ideia de uma aplicação do TCPE na cardiologia foi introduzida no início da década de 1980, por Weber et al⁵, cujo trabalho permitiu classificar pacientes com IC com fração de ejeção reduzida (ICFER) com base no consumo máximo de oxigênio (Vo₂), de A (VO₂ pico >20 ml · kg⁻¹ · min⁻¹) a D (pico de VO₂ <10 ml · kg⁻¹ · min⁻¹) até B (pico de VO₂ < 20 a >15 ml · kg⁻¹ · min⁻¹) e C (pico de VO₂ <15 e 10 ml · kg⁻¹ · min⁻¹). Anos depois, Mancini et al⁶ demonstraram que o VO₂ medido no pico do exercício estratifica o risco de morte cardiovascular em 1 ano em pacientes ambulatoriais com IC avançada. Essas descobertas foram posteriormente validadas e reproduzidas por vários centros laboratoriais, gerando, possivelmente, uma visão paradoxal das aplicações do TCPE até a década de 2000, com uma abordagem paramétrica única focada apenas na IC avançada^{7,8}.

Nas últimas décadas, a utilidade do TCPE tem sido cada vez mais reconhecida, tanto pela extensão do interesse médico às bases fisiológicas de muitas variáveis que eram anteriormente sub-reconhecidas, como pelo alinhamento das evidências para uma abordagem multivariável, incluindo anomalias na ventilação e no seu controle¹. Especificamente na IC, o uso combinado de variáveis levou à geração de algoritmos⁹ e escores de risco¹⁰⁻¹², abrangendo todo o conjunto de estágios da IC. Esse processo foi validado em vários estudos e diretrizes^{1,2,13}, inserindo as variáveis de troca gasosa do exercício como desfecho na avaliação dos efeitos de terapias farmacológicas e em ensaios intervencionistas¹⁴⁻¹⁷.

Juntamente com os principais desenvolvimentos na IC, o papel do TCPE de rotina na cardiologia foi estendido a populações específicas de pacientes, incluindo aqueles com suspeita de doença cardíaca isquêmica, defeitos cardíacos congênitos, doenças valvares, cardiomiopatia hipertrófica, hipertensão arterial pulmonar (HAP) suspeita ou confirmada e hipertensão pulmonar (HP) esquerda¹⁸⁻²³.

2. BICICLETA ERGOMÉTRICA VERSUS ESTEIRA NO TCPE

Durante o TCPE, o paciente, geralmente, anda em uma bicicleta ergométrica ou caminha em uma esteira enquanto respira por meio de uma máscara não reinalante e usa derivações eletrocardiográficas, um manguito

de pressão arterial e um oxímetro de pulso. Ao utilizar o cicloergômetro, ele é submetido a um protocolo de exercícios em rampa, que permite estimar a verdadeira carga de trabalho. O ponto mais importante a favor de uma bicicleta ergométrica é a linearidade na mudança da carga de trabalho. Usando uma esteira, é possível alterar a inclinação e a velocidade, mas não a carga de trabalho em si, de modo que é quase impossível gerar um aumento linear na carga de trabalho²⁴.

Por outro lado, o exercício em esteira pode refletir com mais precisão a experiência de exercício do paciente na vida cotidiana em comparação à bicicleta ergométrica. Uma questão relevante a favor do uso da esteira é a capacidade e o hábito potencialmente limitados de pedalar de alguns sujeitos. Embora o ciclismo seja comum na Europa e na Ásia Oriental, esse não é o caso na América do Norte e do Sul, onde a esteira é utilizada com mais frequência. A esteira também destaca mais prontamente anormalidades cardíacas dependentes da postura, como estenose subaórtica na obstrução da VSVE e insuficiência mitral no prolapso da válvula mitral²⁴.

3. PROTOCOLO DE UM TCPE

O teste começa fácil e fica progressivamente mais difícil até que o paciente se canse, atinja $\geq 90\%$ de sua frequência cardíaca máxima prevista ou, como em qualquer teste de estresse, apresente qualquer outra indicação clínica para interrupção, como arritmias, hipotensão ou sintomas graves, como dispneia, angina, pré-síncope. Embora o TCPE se assemelhe ao teste ergométrico, sua finalidade não é a avaliação diagnóstica de isquemia ou arritmia. Em vez disso, o TCPE estima a condição física razoável ou ruim de um indivíduo e se baseia em parâmetros circulatórios, metabólicos e ventilatórios. Os pacientes são aconselhados a usar roupas confortáveis e devem tentar o máximo que puderem. O protocolo de rampa de exercício selecionado deve permitir uma duração de exercício de cerca de 10 minutos, com um intervalo variando de 8 a 12 minutos^{25,26}.

Isso significa que o aumento da carga de trabalho deve ser personalizado para cada paciente, para atingir a duração do teste. Os dados devem ser registrados respiração por respiração. Para interpretação, a média dos dados geralmente é calculada em intervalos de tempo fixos – normalmente 20 a 30 segundos. Equações de predição são necessárias para permitir a comparação de indivíduos de diferentes gêneros, etnias, idade, altura e peso²⁷. Sabe-se que em indivíduos com sobrepeso e baixo peso, a normalização do peso é obrigatória²⁴. Os pacientes são instruídos a tomar todos os seus medicamentos habituais, incluindo β -bloqueadores, a menos que seja aconselhado de outra forma, a critério do médico supervisor²⁸.

É importante ter em mente que pacientes com IC que não atingem a frequência cardíaca máxima prevista – devido aos medicamentos – podem ter realizado um esforço máximo. Nesse caso, a razão de troca respiratória (RER), calculada como a razão entre VCO₂ e VO₂, é um importante indicador

se um teste de exercício máximo ou próximo do máximo foi realizado. Na realidade, uma RER >1,05 ou ainda melhor >1,10 indica um bom esforço²⁴.

4. PROTOCOLOS DE TESTE DE EXERCÍCIO CARDIOPULMONAR

Existem vários protocolos que podem ser usados tanto com um cicloergômetro quanto com uma esteira. A classificação é baseada na forma como a taxa de trabalho é aplicada^{29,30}:

um protocolo de exercício incremental progressivo (a cada minuto) ou um protocolo de exercício em rampa contínuo (a cada 1 a 2 segundos em forma de rampa). Esses protocolos quase iguais são geralmente aplicados em cicloergômetro – comumente usados na prática clínica;

protocolo de exercícios de múltiplos estágios aplicado em esteira, ou seja, protocolos de Bruce ou Naughton – a cada 3 minutos, com estado estacionário em cada nível;

uma taxa de trabalho constante aplicada em uma esteira ou em um cicloergômetro – a mesma taxa de trabalho, geralmente por 5 a 30 minutos; ou

um protocolo descontínuo, que consiste em curtos períodos (3 a 4 minutos) de exercício com taxa de trabalho constante, separados por períodos de descanso e com cargas progressivamente aumentadas – raramente usado clinicamente.

5. PRINCIPAIS VARIÁVEIS DERIVADAS DE UM TCPE

Apesar das evidências e declarações que apoiam a utilidade do TCPE na prevenção e nos estágios iniciais de diversas doenças cardiopulmonares, os profissionais geralmente não adotaram um portfólio de variáveis que forneça uma visão tridimensional da aptidão cardiorrespiratória com diagnóstico e prognóstico. aplicabilidade e um meio eficaz para avaliar os benefícios terapêuticos³¹. As variáveis do TCPE oferecem informações prognósticas úteis. Muitos gráficos refletem as ineficiências ventilatórias, cardíacas e metabólicas que resultam dos mecanismos fisiopatológicos centrais e periféricos observados em pacientes com doenças cardiopulmonares³²⁻³⁴.

Além das variáveis metabólicas, as ventilatórias são importantes mesmo em pacientes com IC, que geralmente apresentam síndrome restritiva pulmonar, devido à congestão e interação física entre o coração e o pulmão, com comprometimento do aumento do volume corrente induzido pelo exercício e uma limitação do fluxo expiratório³⁴⁻⁴¹. Os seguintes parâmetros são examinados e interpretados ao final do teste:

5.1 TAXA DE TROCA RESPIRATÓRIA

É calculado como a razão entre o pico de produção de VCO₂ e o pico de consumo de VO₂, sendo importante como um indicador se um teste de exercício máximo ou próximo do máximo foi realizado. Exceder um valor RER de 1,05 e ainda melhor 1,15 indica um bom esforço⁴².

5.2 CARGA DE TRABALHO

Representa a carga máxima a que o paciente é submetido durante a sessão de TCPE para produzir trabalho. É referido como um valor absoluto (em watts) e também em relação ao seu valor previsto (%). A carga de trabalho máxima >90% prevista é necessária para indicar um bom esforço⁴³.

5.3 FREQUÊNCIA CARDÍACA MÁXIMA

O paciente deve atingir $\geq 90\%$ de sua frequência cardíaca máxima prevista para completar um exercício máximo. Embora os pacientes sob medicação cronotrópica às vezes não sejam capazes de atender a esse critério, um exercício máximo pode ser concluído conforme indicado pela interpretação do RER e da carga de trabalho²⁴.

5.4 VO₂ NO PICO DO EXERCÍCIO (PICO VO₂)

É o parâmetro mais importante derivado de um TCPE e ao mesmo tempo é o padrão-ouro para avaliar objetivamente as limitações funcionais em pacientes cardíacos⁴⁴. Pode ser relatado como VO₂ máximo ou VO₂ pico. O VO₂ máximo descreve o maior valor de VO₂ alcançado durante um teste de esforço – média de um período completo de 20 a 30 segundos – podendo ser relatado como um valor absoluto (mL/min) ou indexado pelo peso corporal (mL/min/kg) ou como uma porcentagem do valor previsto (%) normalizado para sexo, idade, altura e peso⁴⁵.

A classificação de Weber caracteriza a resposta do indivíduo ao exercício como normal quando VO₂ >20 mL/min/kg (estágio A), leve a moderadamente prejudicada quando VO₂ \leq 20 mL/min/kg (estágio B), moderada a gravemente prejudicada quando VO₂ \leq 16 mL/min/kg (estágio C) e gravemente prejudicado quando VO₂ \leq 10 mL/min/kg (estágio D). É importante considerar que o valor absoluto do VO₂ máximo é cerca de 10% maior em uma esteira, comparado a um cicloergômetro⁴⁵.

Até hoje, um pico de VO₂ igual ou superior a 14 mL/kg/min continua sendo um limiar prognóstico positivo, com valores mais baixos acarretando um mau prognóstico cardiovascular²⁹. Além disso, as diretrizes de transplante cardíaco relatam que pacientes com IC com valores limite de pico de VO₂ \geq 12 mL/min/kg ou \geq 14 mL/min/kg – tratados ou não tratados com β -bloqueadores, respectivamente – podem ser removidos com segurança da lista de transplantes^{46,47}. Porém, tanto o valor absoluto como o % do valor previsto do VO₂ máximo devem ser relatados e combinados, uma vez que esse último parece mais confiável do que os valores absolutos em pacientes com IC^{44,48,49}.

No documento da European Society of Cardiology sobre o papel do TCPE na estratificação clínica da IC, a obtenção de um pico de VO₂ \geq 18 mL/min/kg em pacientes com ICFER confere um resultado favorável. Isso, no entanto, pode não ser adequado para pacientes individuais específicos, como os muito jovens com ICFER. Nesse grupo, um pico de VO₂ igual a 18

mL/kg/min já pode estar significativamente reduzido, e a integração da porcentagem de pico de VO₂ pode ser útil⁴³.

5.5 INCLINAÇÃO VE/VCO₂

As respostas VE/VCO₂ ao exercício normalmente avaliam a eficiência ventilatória, fornecendo informações sobre a eficácia do VE minuto para uma determinada taxa metabólica. Quando o VE/VCO₂ está elevado, é importante compreender o mecanismo fisiológico subjacente ao aumento do VE em relação à taxa metabólica (aumento do espaço morto e/ou VE alveolar)⁵⁰.

O VE/VCO₂ é o parâmetro ventilatório mais relevante, com papel prognóstico fundamental na IC, hipertensão arterial pulmonar, cardiopatias congênitas e doenças pulmonares (valores normais <34), seja como valor único ou em combinação com outros parâmetros⁵¹. A intervenção terapêutica em doenças cardiovasculares e pulmonares visa melhorar o prognóstico, limitar a morbidade e aumentar a qualidade de vida, todos marcadores associados a valores de pico de VO₂ mais elevados e menores inclinações de VE/VCO₂³¹.

5.6 LIMIAZ ANAERÓBICO OU OUTRO LIMITE VENTILATÓRIO

Alcançado antes do esperado ou na hora certa, o limiar anaeróbico (LA) é importante para avaliar a capacidade aeróbica de um indivíduo para se exercitar. É definido como o VO₂ no momento do início do metabolismo anaeróbico (exercício submáximo), que pode ser determinado usando as concentrações expiradas de oxigênio e dióxido de carbono durante uma sessão de TCPE. Pesquisadores também usaram os termos 1º e 2º LA – também denominados LA e ponto de compensação respiratória, respectivamente – para estabelecer a intensidade do exercício. Considerando que a acidose metabólica impulsiona a VE pulmonar, uma inflexão na concentração de lactato sanguíneo acima dos níveis basais é coincidente com o 1º LA, enquanto no 2º LA, um marcador maior de intensidade de exercício em comparação com o 1º LA, o lactato se acumulou rapidamente no sangue⁵².

Existem 3 métodos derivados do TCPE para detectar o VO₂ no LA³¹:

1. o V-slope, o ponto em que o volume incremental do VCO₂ se torna maior, em comparação com o VO₂, devido ao CO₂ adicional produzido pelo tamponamento do ácido láctico;
2. método de final de expiração de CO₂ (PETCO₂) versus final de expiração de O₂ (PETO 2) – quando ocorre um ponto cinético oposto dessas variáveis com PETO₂ aumentando progressivamente e PETCO₂ diminuindo ligeiramente; e
3. a mudança no padrão do equivalente VE por minuto de oxigênio (VE/VO₂) versus equivalente VE por minuto de dióxido de carbono (VE/VCO₂) – o ponto de aumento contínuo em VE/VO₂ e cinética VE/VCO₂ estável.

Equivalentes ventilatórios (VE/VO_2 , VE/VCO_2) e pressões parciais expiradas ($PETO_2$, $PETCO_2$) representam a resposta ventilatória do metabolismo anaeróbico gerado no nível muscular⁵³. A incapacidade de determinar o LA com qualquer um desses métodos ocorre aproximadamente em 10% dos pacientes com IC e tem um forte papel prognóstico independente³¹.

5.7 PULSO DE OXIGÊNIO

É a relação entre VO_2 e frequência cardíaca e reflete a quantidade de O_2 extraída por batimento cardíaco. O pulso de O_2 fornece uma estimativa das alterações do VS do VE durante o exercício, assumindo que O_2 é máximo e não há anemia ou hipóxia³¹. Um pulso baixo e constante de O_2 com aumento da taxa de trabalho pode ser interpretado como resultado de um VS reduzido e/ou como uma falha na extração adicional de O_2 do músculo esquelético²⁹. No estudo de De Lorenzo et al⁵⁴, o padrão anormal da curva de pulso de O_2 apresentou baixa sensibilidade e valor preditivo negativo para o diagnóstico de doença arterial coronariana (DAC) obstrutiva, uma vez que não estava associado à isquemia miocárdica definida pela cintilografia. Em vez disso, uma curva de pulso de O_2 plana foi relacionada à extensão do defeito de perfusão global, provavelmente refletindo disfunção miocárdica.

5.8 RAZÃO VO_2 /CARGA DE TRABALHO

Observada durante todo o exercício, desperta interesse fisiopatológico, pois mostra o fornecimento de oxigênio aos músculos em atividade. Ela aumenta durante todo o período de exercício adicional em paralelo com o aumento do ATP aeróbico atingindo valores normais (9 a 11 mL/min/W). Valores reduzidos da relação VO_2 versus carga de trabalho implicam em comprometimento da oferta de O_2 ²⁹. Além disso, essa inclinação pode diminuir repentinamente durante o exercício, devido à isquemia cardíaca ou insuficiência mitral⁵⁵.

5.9 CINÉTICA $PETCO_2$

Quando estimado no início da avaliação, o LA e o pico do exercício ajudarão a diferenciar um exercício realizado normalmente de um exercício sob os padrões de IC ou doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) ou HAP⁵⁶. Normalmente, o $PETCO_2$ é >33 mmHg no início do exercício, aumenta $>3-6$ mmHg no ponto LA e depois diminui no pico do exercício, logo acima dos valores basais. Na IC e na DPOC, o $PETCO_2$ é <33 mmHg no início do estudo e aumenta menos de 3 mmHg no ponto LA. Porém, o $PETCO_2$ diminui no pico do exercício na IC, enquanto forma um platô na DPOC. Na HAP, o $PETCO_2$ começa bem <33 mmHg no início do estudo e diminui continuamente no ponto LA e no pico do exercício⁵⁰.

5.10 RESERVA RESPIRATÓRIA

Descreve a relação entre a VE do exercício e a capacidade respiratória máxima, estimada pela VE voluntária máxima em repouso³¹. Valores <15% sugerem uma limitação ventilatória e podem ajudar a diferenciar pacientes com IC daqueles com DPOC comórbida⁵⁷.

6. DIFERENÇA ENTRE INSUFICIÊNCIA DO SISTEMA CIRCULATORIO OU RESPIRATÓRIO E MÁ CONDIÇÃO FÍSICA

Quando um paciente atinge um pico de VO₂ abaixo do esperado após uma sessão de TCPE, é necessário diferenciar a insuficiência do sistema circulatório/respiratório e má condição física. A insuficiência do sistema circulatório é caracterizada por exaustão, FC_{máx} ~ FC_{máx} prevista, RER ≥1,1, saturação de O₂ >88%, sem limitação ventilatória. Por outro lado, a insuficiência do sistema respiratório é caracterizada por exaustão, FC_{máx} < FC_{máx} prevista, LA > 40% do VO₂ máximo previsto, saturação de O₂ < 88% e limitação ventilatória (FR < 15%, limitação do fluxo expiratório e hiperinflação). Em condições físicas precárias, o VO₂ no LA está moderadamente diminuído (<40% do VO₂ máximo previsto), FC_{máx} ~ FC_{máx} prevista, BR > 15% e % de saturação de O₂ >88%⁵⁰.

7. CAPACIDADE AERÓBICA E PROGNÓSTICO

7.1 APTIDÃO CARDIORRESPIRATÓRIA E FATORES DE RISCO CARDIOVASCULARES

A aptidão cardiorrespiratória (ACR) quantificada pelo TCPE emergiu como um dos mais importantes preditores de saúde e resultados cardiovasculares, demonstrando uma associação inversa forte, independente, graduada e com todas as causas, relacionadas a doenças cardiovasculares (DCV) e mortalidade não relacionada a DCV. A associação entre ACR e risco de mortalidade é consistente em todas as faixas etárias (incluindo idosos) e de saúde, em ambos os sexos e em todas as raças. A ACR mais elevada está associada a níveis favoráveis dos principais fatores de risco de DCV, menor prevalência e gravidade da aterosclerose subclínica e menores riscos de desenvolvimento de eventos clínicos⁵⁸.

Evidências epidemiológicas e clínicas demonstram não apenas que a ACR é um preditor de mortalidade potencialmente mais forte do que fatores de risco estabelecidos, como tabagismo, hipertensão, colesterol alto e diabetes mellitus tipo 2 (DM2), mas que a adição de ACR aos fatores de risco tradicionais significa significativamente melhora a reclassificação do risco para resultados adversos, com os indivíduos com perfil de risco mais baixo e mais apto apresentando um risco de mortalidade 4 vezes maior em comparação com os indivíduos mais aptos^{58,59}.

Em um estudo populacional de 4.631 homens e mulheres saudáveis – com idade entre de 20 a 90 anos – que avaliou a associação do VO₂ máximo com o agrupamento de fatores de risco cardiovascular, cada 5

ml de $O_2 \cdot kg^{-1} \cdot min^{-1}$ de prejuízo no VO_2 máximo correspondeu a cerca de 56% mais chances de ter fatores de risco. A obesidade teve o efeito maior, com as mulheres apresentando 67 vezes mais probabilidade e os homens tendo 58 vezes mais probabilidade de estar no quartil mais baixo do pico de VO_2 . Dislipidemia, hipertensão arterial, glicemia elevada e FC de repouso elevada aumentaram em prevalência com a redução do VO_2 pico em ambos os sexos. Mesmo em pessoas consideradas em boa forma, o VO_2 pico foi claramente associado a níveis de fatores de risco com homens com VO_2 pico $>50 ml O_2 \cdot kg^{-1} \cdot min^{-1}$ e mulheres com VO_2 pico $>40 ml O_2 \cdot kg^{-1} \cdot min^{-1}$ tendo o menor número de fatores de risco⁶⁰. Em uma população de adultos jovens (18 a 26 anos), indivíduos com pico de VO_2 mais baixo tiveram 2 vezes mais incidência de fatores de risco para doenças cardíacas em comparação com indivíduos com pico de VO_2 mais alto⁶¹.

7.2 APTIDÃO CARDIORRESPIRATÓRIA BASAL E RESULTADOS

A importância da quantificação precisa da ACR por meio do TCPE em homens e mulheres aparentemente saudáveis está ganhando cada vez mais reconhecimento por seu valor clínico para avaliar o risco de doenças não transmissíveis e mortalidade, pois fornece informações sobre possíveis anormalidades subjacentes que podem ser indicadores de doença subclínica, que se tratada precocemente pode melhorar o prognóstico^{2,62}.

Estudos de observação transversal avaliaram o valor preditivo de uma medida direta basal da ACR em desfechos com durações de acompanhamento >20 anos, identificando em:

Populações Saudáveis – em uma coorte de 4.527 indivíduos saudáveis e de baixo risco, cada diminuição de $1 ml O_2 \cdot kg^{-1} \cdot min^{-1}$ no VO_2 pico foi associada a um risco aumentado de 4,3% de desenvolvimento de doença coronariana ao longo de uma década, com resultados semelhantes entre sexos e quase duplicação das taxas de eventos no quartil mais baixo em comparação com o mais alto⁶³. Outro estudo com 4.137 homens e mulheres aparentemente saudáveis revelou que cada aumento de incremento de $1 ml O_2 \cdot kg^{-1} \cdot min^{-1}$ na ACR foi associado a reduções de 3,3%, 4,6% e 4% em todas as causas, DCV e mortalidade por câncer, respectivamente, com uma duplicação das taxas de mortalidade (triplicando em homens) no grupo com menor ACR em comparação com o mais alto⁶⁴.

DCV – no acompanhamento de 2.812 pacientes em terapia médica padrão que entraram na reabilitação cardíaca, o pico de VO_2 permaneceu um preditor independente de mortalidade por todas as causas e específica por causa cardiovascular em homens e mulheres com cada $1 ml O_2 \cdot kg^{-1} \cdot min^{-1}$ associado a uma redução de 15% na mortalidade⁶⁵. Kavanaugh et al⁶⁶ relataram uma redução de 9% e 10% na mortalidade cardíaca por $1 ml O_2 \cdot kg^{-1} \cdot min^{-1}$ de aumento basal no pico de VO_2 em homens e mulheres após reabilitação cardíaca, respectivamente^{66,67}.

Em uma meta-análise de 159.352 pacientes com DCV submetidos a TCPE, a mortalidade por DCV foi reduzida em 73% no grupo com pico de

VO₂ mais alto em comparação com o grupo com VO₂ de pico mais baixo, com uma redução de 5,4% na mortalidade por todas as causas por 1 ml O₂ •kg⁻¹ • aumento mínimo de -1⁶⁸. Em pacientes com fibrilação atrial sintomática, a baixa ACR está associada a remodelamento atrial, comprometimento da hemodinâmica atrial esquerda e disfunção mecânica⁶⁹. Em relação à ACR, o risco de desenvolver fibrilação atrial aumenta quase 6% por 1 ml O₂ •kg⁻¹ •min⁻¹, com redução na capacidade de exercício com proteção acentuada observada com níveis crescentes de ACR⁷⁰.

A ACR também está inversamente associada ao risco futuro de arritmias ventriculares graves, independentemente de vários fatores de risco cardiovascular e, como variável contínua, cada aumento de 1 ml O₂ •kg⁻¹ •min⁻¹ no VO₂ pico está associado a uma diminuição de 6% no risco de morte cardíaca súbita⁷¹⁻⁷³.

Doença renal – o pico de VO₂ é acentuadamente reduzido na doença renal crônica (DRC) em estágio avançado e demonstrou diminuir de maneira linear graduada com a redução da taxa de filtração glomerular (TFGe) desde os estágios iniciais da DRC, em associação com um aumento progressivo na massa ventricular esquerda e NT- próBNP^{74,75}. Uma meta-análise de estudos de coorte observacionais publicados estudando IRC e DRC revelou que a DRC diminuiu de forma gradativa com o aumento da ACR, com os pacientes com maior ACR apresentando um risco reduzido de 60% em longo prazo de desenvolver DRC⁷⁶. Associações independentes e graduadas inversamente semelhantes entre a ACR e incidência ou gravidade da doença foram relatadas em pacientes com câncer⁷⁷⁻⁸¹, pneumonia^{82,83}, doença hepática gordurosa⁸⁴, depressão⁸⁵ e demência⁸⁶.

7.3 MUDANÇA NA APTIDÃO CARDIORRESPIRATÓRIA E RESULTADOS

Os conceitos atuais da associação de risco de ACR se baseiam em uma avaliação de ACR, indicando que suas alterações são proporcionais às mudanças no risco. A avaliação da mudança na ACR elimina ou reduz a influência genética, sendo influenciada principalmente por fatores modificáveis que afetam os resultados. Estudos avaliaram a magnitude da mudança na ACR em relação ao valor basal necessária para afetar o risco de mortalidade. Em um estudo com 579 homens com 2 estudos seriados de TCPE com 13 anos de intervalo, uma análise multivariada ajustada para idade basal, VO₂ pico, fatores de risco cardiometabólico, tabagismo, nível de proteína C reativa, consumo de álcool, atividade física, status socioeconômico e doença cardíaca isquêmica (DCI) revelou que uma melhoria de 1 ml O₂ •kg⁻¹ •min⁻¹ no VO₂ máximo foi associada a uma redução de 9% no risco relativo de mortalidade por todas as causas⁸⁷.

Em um acompanhamento de longo prazo de 683 participantes saudáveis, quando o TCPE foi realizado antes e depois do treinamento físico, houve 6% e 11% menos riscos de mortalidade por 1 ml O₂ •kg⁻¹ •min⁻¹ e melhora no VO₂ pico em homens e mulheres, respectivamente. Aqueles que permaneceram inaptos tiveram um risco 2 vezes maior de mortalidade por

todas as causas em comparação com aqueles que permaneceram aptos e o VO₂ máximo no segundo TCPE foi um preditor mais forte de mortalidade por todas as causas do que o primeiro. Indivíduos que não estavam em forma no início do estudo foram capazes de eliminar a maior parte do risco excessivo de mortalidade aumentando seu nível de condicionamento físico após o treinamento físico⁸⁸.

No acompanhamento de longo prazo de 833 indivíduos saudáveis, quando o segundo TCPE foi realizado com intervalo ≥ 1 ano, cada aumento de $1 \text{ ml O}_2 \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$ no VO₂ pico foi associado a um aumento de cerca de 11, 15 e 16% de redução na mortalidade por todas as causas, DCV e câncer, respectivamente, e o segundo TCPE foi considerado um preditor significativamente mais forte de mortalidade por todas as causas do que o primeiro, confirmando que a mudança no prognóstico acompanha de perto a mudança no VO₂ máximo. Essa relação foi reforçada ao considerar a mudança nos fatores de risco tradicionais de DCV. Essas descobertas são promissoras para aqueles identificados como de baixa aptidão, pois sugerem que mesmo pequenas melhorias no VO₂ máximo podem ter um impacto positivo na redução do risco de mortalidade⁸⁹.

Em uma população geral saudável com 2 estudos de TCPE realizados com 10 anos de intervalo, cada um aumentou $1 \text{ ml O}_2 \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$ no pico de VO₂ e foi associado a uma razão de chances 5% menor para hipertensão, 8% menor para dislipidemia e 14% menor para síndrome metabólica no acompanhamento, demonstrando que a manutenção do VO₂ máximo está associada a um perfil de risco cardiovascular melhorado⁹⁰. Da mesma forma, em uma análise retrospectiva de 1.561 pacientes cardíacos que completaram a reabilitação cardíaca, a mudança no VO₂ máximo em relação ao valor basal foi altamente preditiva de risco futuro de readmissões por DCV e mortalidade por todas as causas⁹¹.

Em um estudo com 93.060 veteranos – com idades entre 30 a 95 anos – com e sem DCV, 2 avaliações estimadas de ACR em testes tradicionais em esteira foram realizadas com pelo menos um ano de intervalo e acompanhadas por uma média de 6,3 anos. Na categoria de pacientes com a maior diminuição na ACR, cada redução estimada de $1 \text{ ml O}_2 \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$ no VO₂ máximo em relação ao valor basal foi associada a um aumento de quase 10% na mortalidade por todas as causas, sendo o aumento do risco de mortalidade menos pronunciado na categoria sem DCV. A partir dessas descobertas, incentivar o paciente a melhorar a ACR em pelo menos 1,0 MET ($3,5 \text{ ml O}_2 \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$) teria um significado clínico e de saúde pública considerável⁹².

7.4 PICO DE PULSO DE OXIGÊNIO E PROGNÓSTICO

Como o pico de pulso de O₂ é o produto do pico de volume sistólico e do pico de extração periférica e como o volume sistólico é o principal fator de fornecimento de oxigênio, considera-se que os fatores de risco cardiovascular podem influenciar o pico de volume sistólico como um

mecanismo de reduzindo o VO₂ pico. Estudos analisaram dados de resultados com pico de pulso de O₂. Quatro estudos de populações mistas (pacientes saudáveis e com DCV) mostraram um valor preditivo positivo do pico de pulso de O₂ para resultados⁹³⁻⁹⁵, sendo que um deles encontrou melhora significativa na avaliação do risco de mortalidade por DCV além dos fatores de risco convencionais⁹⁴. Também foi possível verificar que o pulso de O₂ é preditivo de resultados, sem, no entanto, fornecer valor adicional sobre o VO₂ máximo⁹⁵, enquanto outro estudo identificou que é preditivo em homens, mas não em mulheres⁹⁶.

8. TCPE NAS CARDIOPATIAS CONGÊNITAS

O TCPE fornece uma avaliação integrada da função cardíaca, pulmonar e metabólica e pode ser usado para identificar a fonte da limitação ao exercício em doenças cardíacas congênitas. Como as medidas do TECP também foram associadas ao desfecho em adultos com cardiopatia congênita, sua avaliação é agora considerada um importante indicador prognóstico e também útil para estratificação cirúrgica nessa população⁹⁷.

9. INTEGRAÇÃO DE TCPE E ECOCARDIOGRAFIA

9.1 INSUFICIÊNCIA CARDÍACA

A ecocardiografia sob estresse (EE) e o TECP podem oferecer informações importantes no diagnóstico diferencial e manejo terapêutico em pacientes que sofrem de dispneia aos esforços em diferentes ambientes clínicos, principalmente em pacientes com queixa de sintomas de IC e doença valvar cardíaca. A combinação CPET-EE pode avaliar de forma não invasiva vários aspectos do sistema cardiovascular, gerando uma análise mais personalizada da via de O₂, que de outra forma seria obtida apenas com monitoramento hemodinâmico invasivo⁹⁸. Neste caso, a abordagem CPET-EE é valiosa na identificação de causas não cardiopulmonares de dispneia, que estão relacionadas com uma extração de oxigênio prejudicada. Estudos demonstraram que a intolerância ao esforço observada na IC com fração de ejeção preservada (ICFEP) e na IC com FEVE média pode estar relacionada a um comprometimento da extração de oxigênio e ao débito cardíaco quase normal⁹⁹⁻¹⁰¹.

Em pacientes com queixa de dispneia aos esforços, especialmente se hipertensos, os estágios iniciais da ICFEP nem sempre podem ser detectáveis pelo único exame ecocardiográfico em repouso, uma vez que a simples quantificação da FEVE, muitas vezes, não consegue prever a capacidade funcional. A combinação da ecocardiografia com speckle-tracking e do TCPE pode fornecer informações adicionais. A deformação longitudinal global (GLS) é reduzida em paralelo com uma resposta de pico de VO₂ reduzida e foi superior à FEVE na identificação de pacientes com VO₂ de pico prejudicado¹⁰². Uma avaliação abrangente e não invasiva da

função diastólica do VE também provou ter um impacto diagnóstico na previsão da capacidade funcional em pacientes com ICFEP^{100,103}.

Como pacientes com pressões de enchimento do VE normais ou mesmo função diastólica do VE normal em repouso podem revelar pressões de enchimento do VE elevadas durante o esforço¹⁰³⁻¹⁰⁷, o teste de esforço diastólico é indicado quando o exame ecográfico em repouso não explica os sintomas de IC ou dispneia, especialmente aos esforços¹⁰³. Uma relação $E/e' > 15$ durante o exercício pode ser considerada um marcador preciso de ICFEP na presença de sintomas cardíacos¹⁰⁸⁻¹¹¹. Conseqüentemente, a combinação dos resultados do TCPE, principalmente a inclinação VE/CO 2 e a relação E/e' no pico de estresse, pode ser altamente demonstrativa de ICFEP¹¹².

Isso é confirmado em pacientes com IC isquêmica, em que a relação E/e' no pico de estresse foi o parâmetro mais útil para identificar intolerância grave ao exercício, conforme indicado pelo consumo máximo de oxigênio $< 14 \text{ mL/kg/min}$ ¹¹³. A abordagem integrada CPET-EE também provou aumentar a estratificação de risco do paciente também na ICFEP, devido à possibilidade de estudar diretamente a contratilidade do VE e do VD¹¹⁴.

9.2 DOENÇA CARDIOVASCULAR

Devido à complicada relação existente entre as alterações hemodinâmicas desde a condição de repouso até o pico de exercício em pacientes com doença valvar, novos protocolos combinando EE e TCPE podem fornecer informações detalhadas para melhor enfrentar o desafio no desenvolvimento de terapia individualizada ideal. A EE associada ao TCPE pode fornecer informações relevantes sobre a intolerância ao exercício em pacientes assintomáticos com insuficiência mitral hemodinamicamente significativa. A redução do VO₂ pico tem importante valor prognóstico em pacientes com insuficiência mitral significativa, embora os mecanismos subjacentes a essa associação não estejam bem estabelecidos. Nesses pacientes, a EE pode fornecer informações sobre a resposta hemodinâmica ao esforço, medindo a pressão arterial pulmonar média (PAPm), a pressão arterial pulmonar sistólica (PAP), a função sistólica do VD e o débito cardíaco (DC)¹¹⁵.

Foi descoberto que valores reduzidos na reserva vascular pulmonar, medida pela inclinação PAPm/CO, e na reserva contrátil do VD, expressa pela excursão sistólica do plano do anel tricúspide (TAPSE)/alterações de PAPs entre o repouso e o pico de esforço, predizem um pico baixo de VO₂ durante o esforço. Essa associação pode explicar a etiologia da tolerância ao exercício prejudicada em pacientes afetados por insuficiência mitral assintomática, mas significativa. A combinação de baixa reserva vascular pulmonar, reserva contrátil do VD prejudicada e VO₂ de pico baixo também pode orientar o momento ideal para a cirurgia da valva mitral¹¹⁶.

Normalmente, pacientes com estenose mitral (EM) apresentam tolerância reduzida ao exercício que, em alguns casos, é desproporcional em

comparação com a hemodinâmica em repouso. Considera-se que vários fatores possam contribuir para alterar a resposta ao exercício na insuficiência mitral. Na realidade, um pico baixo de FC de exercício (incompetência cronotrópica) e a ausência de um aumento significativo no volume sistólico (reserva contrátil prejudicada), combinados com uma reserva respiratória reduzida (função pulmonar restritiva) têm um impacto crítico na resposta ao exercício na EM¹¹⁵.

Assim, combinando o TCPE com a ecocardiografia é possível identificar os diferentes determinantes da redução da capacidade de exercício e do VO₂ pico, melhorando a seleção dos pacientes para o tratamento direcionado. Laufer-Perl et al¹¹⁶ demonstraram que em pacientes com EM moderada a grave, a função pulmonar restritiva, a incompetência cronotrópica e a reserva contrátil limitada tiveram um impacto maior nos sintomas em comparação com a própria gravidade da EM, conforme expresso pelo gradiente transvalvar e pela área valvar mitral.

9.3 CARDIOMIOPATIAS PRIMÁRIAS

Outra possível combinação do TCPE com a ecocardiografia envolve as cardiomiopatias e, principalmente, o diagnóstico diferencial com o coração do atleta. A ecocardiografia é amplamente utilizada para diagnóstico de cardiomiopatia hipertrófica (CMH), permitindo caracterizar um aumento desproporcional da espessura da parede do VE e uma redução do diâmetro diastólico final do VE¹¹⁷. A espessura máxima da parede variando entre 13 e 15, no entanto, representa uma zona cinzenta que pode ocorrer em 4% dos homens e mais frequentemente em atletas negros. Além disso, a precisão diagnóstica da ecocardiografia é limitada pela falta de pontos de corte claros estratificados por etnia, gênero e tipos de desporto, sendo o TCPE um auxiliar na abordagem ecográfica para diagnosticar adequadamente a CMH em atletas¹¹⁸. O VO₂ max mostrou ser substancialmente reduzido em atletas com CMH do que em atletas saudáveis. Um pVO₂ >50 ml/kg/min ou > 20% acima do VO₂ máximo previsto diferenciou o coração do atleta da CMH¹¹⁹.

9.4 HIPERTENSÃO ARTERIAL PULMONAR

Na HAP, um diagnóstico rápido e preciso é fundamental para o sucesso do tratamento. Os sintomas/sinais clínicos podem ser inespecíficos e os fatores de risco nem sempre detectáveis. A ecocardiografia é a ferramenta diagnóstica de primeira linha e as diretrizes recomendam a estimativa não invasiva da PAPs – pela velocidade máxima da regurgitação tricúspide e gradiente de pressão atrioventricular – e a detecção de sinais indiretos de HAP – dilatação do VD e do átrio direito, disfunção sistólica do VD correspondente a uma TAPSE reduzida e anormalidades derivadas do Doppler padrão da via de saída do VD^{120,121}.

O TCPE pode ser complementar e ajudar a identificar pacientes com alterações mais leves e doença tromboembólica crônica. Pacientes com ventilação prejudicada devido à obstrução arterial pulmonar apresentam

gradientes alvéolo-capilares elevados de O₂ e CO₂¹²². Em um relatório retrospectivo, o TCPE foi capaz de identificar HAP tromboembólica crônica, apesar do exame ecográfico normal ¹²³. Em pacientes sintomáticos de dispnéia, a ocorrência de achatamento de $\Delta VO_2 / \Delta t$ taxa de trabalho apresentou um fenótipo funcional significativamente prejudicado, cujos principais determinantes cardíacos são o aumento excessivo de PAPs e a redução de TAPSE¹²⁴.

9.5 DOENÇA ARTERIAL CORONÁRIA

No contexto da DAC, a combinação de EE e TCPE, realizada em 110 pacientes, permitiu diferenciar a doença circulatória coronária do descondiçãoamento – ou seja, uma redução na capacidade de resposta do músculo cardíaco que ocorre após longos períodos de ausência de peso e corresponde a uma redução do volume sanguíneo e acúmulo de sangue nas pernas após o retorno às condições normais¹²⁵. Múltiplos parâmetros de troca gasosa obtidos por TCPE foram associados, apesar de baixa sensibilidade, com resposta anormal do volume sistólico derivado do eco-Doppler ao estresse, e a inclinação VE/VCO₂ para a relação VO₂ pico foi o melhor discriminador¹²⁶.

Esses achados indicam que, em pacientes com resultados limítrofes, um EE combinado com TCPE pode ser útil para o diagnóstico de doença arterial coronariana significativa. Além disso, as anormalidades da motilidade parietal derivadas do EE de lesões coronárias isoladas que não sejam da artéria descendente anterior podem exigir esforço especial, devido à má visualização do endocárdio, particularmente quando se trata de lesão significativa da artéria coronária direita. O aumento fisiológico do VO₂ e o platô na resposta da FC durante o TCPE podem ser indicativos de isquemia miocárdica da artéria coronária direita, antecipando anormalidades no ECG¹²⁶.

10. ATUAL CENÁRIO BRASILEIRO

No Brasil, o teste ergométrico ou teste de exercício (TE) é definido, pela Sociedade Brasileira de Cardiologia (SBC), como um exame complementar e rotineiro na prática clínica/cardiológica, em que o paciente é submetido a um esforço físico programado e individualizado – com o objetivo de avaliar as respostas clínica, hemodinâmica, autonômica, eletrocardiográfica, metabólica indireta e eventualmente enzimática –, enquanto teste cardiopulmonar de exercício (TCPE) avalia os parâmetros ventilatórios e a análise dos gases expirados. Ergometria, nesse caso, é um termo que se refere a ambos os testes, que, de forma geral¹²⁷:

- Contribui para o diagnóstico e prognóstico de doenças cardiovasculares, fornecem orientações para a definição das intervenções terapêuticas, auxiliam na adoção de providências relacionadas à prevenção e à prática esportiva, são utilizados nas

avaliações periciais médicas e fornecem subsídios para o acompanhamento evolutivo de pacientes;

- Apresenta alta reprodutibilidade, excelência reconhecida em termos de custo-benefício e custo-efetividade, são passíveis de realização em todas as regiões do Brasil;
- É reconhecido e legalmente registrado como área de atuação em ergometria pela Comissão Mista de Especialidades médicas;
- Tem grande importância como estressor cardiovascular associado aos métodos de imagem em cardiologia, especialmente visando ao diagnóstico e prognóstico da doença cardiovascular isquêmica.

Recentemente, as diretrizes da SBC sobre o TE e TCPE foram atualizadas e publicadas, abordando, de acordo com a entidade, novas informações relacionadas aos exames em população adulta e as necessárias adequações do exame em cenários de síndromes respiratórias agudas¹²⁷.

Considerado uma importante ferramenta de diagnóstico, para estratificação de risco e determinação de prognóstico em pacientes com doença cardíaca conhecida ou suspeita, o TE busca, principalmente, avaliar sintomas esforço-induzidos; determinar capacidade funcional; avaliar o comportamento da pressão arterial e o comportamento da frequência cardíaca; detectar isquemia miocárdica; reconhecer as arritmias cardíacas quanto ao tipo, densidade e complexidade; avaliar o comportamento das canalopatias ao esforço; diagnosticar e estabelecer o prognóstico em determinadas doenças cardiovasculares; avaliar a indicação e os resultados de intervenções terapêuticas; oferecer uma avaliação pré-operatória, assim como da aptidão cardiorrespiratória e do condicionamento físico; contribuir para prescrição de exercícios físicos, inclusive na reabilitação cardiopulmonar; e fornecer subsídios para exames admissionais, periódicos e perícia médica¹²⁷.

Além das indicações gerais, as novas diretrizes fornecem todas as informações necessárias para casos específicos, contraindicações e métodos de realização do TE e TCPE, disponíveis para consulta no link: <https://www.portal.cardiol.br/br/diretrizes>¹²⁷.

REFERÊNCIAS

1. Guazzi M, Adams V, Conraads V, et al. EACPR/ AHA Scientific Statement. Clinical recommendations for cardiopulmonary exercise testing data assessment in specific patient populations. *Circulation* 2012;126:2261–74.
2. Guazzi M, Arena R, Halle M, Piepoli MF, Myers J, Lavie CJ. 2016 focused update: clinical recommendations for cardiopulmonary exercise testing data assessment in specific patient populations. *Circulation* 2016;133:e694–711.
3. Barron A, Dhutia N, Mayet J, Hughes AD, Francis DP, Wensel R. Test-retest repeatability of cardiopulmonary exercise test variables in patients with cardiac or respiratory disease. *Eur J Prev Cardiol* 2014;21:445–53.

4. Skalski J, Allison TG, Miller TD. The safety of cardiopulmonary exercise testing in a population with high-risk cardiovascular diseases. *Circulation* 2012;126:2465–72.
5. Weber KT, Kinasewitz GT, Janicki JS, Fishman AP. Oxygen utilization and ventilation during exercise in patients with chronic cardiac failure. *Circulation* 1982;65:1213–23.
6. Mancini DM, Eisen H, Kussmaul W, Mull R, Edmunds LH Jr., 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.
7. Osada N, Chaitman BR, Miller LW, et al. Cardiopulmonary exercise testing identifies low risk patients with heart failure and severely impaired exercise capacity considered for heart transplantation. *J Am Coll Cardiol* 1998;31: 577–82.
8. Chomsky DB, Lang CC, Rayos GH, et al. Hemodynamic exercise testing. A valuable tool in the selection of cardiac transplantation candidates. *Circulation* 1996;94:3176–83.
9. Lim HS, Theodosiou M. Exercise ventilatory parameters for the diagnosis of reactive pulmonary hypertension in patients with heart failure. *J Card Fail* 2014;20:650–7.
10. Agostoni P, Corrà U, Cattadori G, et al., MECKI Score Research Group. Metabolic exercise test data combined with cardiac and kidney indexes, the MECKI score: a multiparametric approach to heart failure prognosis. *Int J Cardiol* 2013;167: 2710–8.
11. Levy WC, Aaronson KD, Dardas TF, Williams P, Haythe J, Mancini D. Prognostic impact of the addition of peak oxygen consumption to the Seattle Heart Failure Model in a transplant referral population. *J Heart Lung Transplant* 2012;31: 817–24.
12. Lund LH, Aaronson KD, Mancini DM. Validation of peak exercise oxygen consumption and the Heart Failure Survival Score for serial risk stratification in advanced heart failure. *Am J Cardiol* 2005;95:734–41.
13. Balady GJ, Arena R, Sietsema K, et al., Council on Epidemiology and Prevention, Council on Peripheral Vascular Disease, Interdisciplinary Council on Quality of Care and Outcomes Research, American Heart Association Exercise, Cardiac Rehabilitation, and Prevention Committee of the Council on Clinical Cardiology. Clinician’s guide to cardiopulmonary exercise testing in adults: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation* 2010;122:191–225.
14. Redfield MM, Chen HH, Borlaug BA, et al., RELAX Trial. Effect of phosphodiesterase-5 inhibition on exercise capacity and clinical status in heart failure with preserved ejection fraction: a randomized clinical trial. *JAMA* 2013;309:1268–77.
15. Zamani P, Rawat D, Shiva-Kumar P, et al. Effect of inorganic nitrate on exercise capacity in heart failure with preserved ejection fraction. *Circulation* 2015;131:371–80.

16. Swank AM, Horton J, Fleg JL, et al. Modest increase in peak VO₂ is related to better clinical outcomes in chronic heart failure patients: results from heart failure and a controlled trial to investigate outcomes of exercise training. *Circ Heart Fail* 2012;5:579–85.
17. Dunlay SM, Allison TG, Pereira NL. Changes in cardiopulmonary exercise testing parameters following continuous flow left ventricular assist device implantation and heart transplantation. *J Card Fail* 2014;20:548–54.
18. Chaudhry S, Kumar N, Behbahani H, et al. Abnormal heart-rate response during cardiopulmonary exercise testing identifies cardiac dysfunction in symptomatic patients with non-obstructive coronary artery disease. *Int J Cardiol* 2017;228:114–21.
19. Barber NJ, Ako EO, Kowalik GT, et al. Magnetic resonance-augmented cardiopulmonary exercise testing: comprehensively assessing exercise intolerance in children with cardiovascular disease. *Circ Cardiovasc Imaging* 2016;9:e005282.
20. Bandera F, Generati G, Pellegrino M, et al. Mitral regurgitation in heart failure: insights from CPET combined with exercise echocardiography. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2017;18:296–303.
21. Coats CJ, Rantell K, Bartnik A, et al. Cardiopulmonary exercise testing and prognosis in hypertrophic cardiomyopathy. *Circ Heart Fail* 2015;8:1022–31.
22. Charalampopoulos A, Gibbs JS, Davies RJ, et al. Exercise physiological responses to drug treatments in chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *J Appl Physiol*. 2016;121: 623–8.
23. Guazzi M, Cahalin LP, Arena R. Cardiopulmonary exercise testing as a diagnostic tool for the detection of left-sided pulmonary hypertension in heart failure. *J Card Fail* 2013;19:461–7.
24. Agostoni P, Dumitrescu D. How to perform and report a cardiopulmonary exercise test in patients with chronic heart failure. *Int J Cardiol*. 2019; 288: 107–13.
25. Agostoni P, Bianchi M, Moraschi A, Palermo P, Cattadori G, La Gioia R, et al. Work-rate affects cardiopulmonary exercise test results in heart failure. *Eur J Heart Fail*. 2005; 7: 498– 504.
26. Buchfuhrer MJ, Hansen JE, Robinson TE, Sue DY, Wasserman K, Whipp BJ. Optimizing the exercise protocol for cardiopulmonary assessment. *J Appl Physiol Respir Environ Exerc Physiol*. 1983; 55: 1558–64.
27. Triantafyllidi H, Benas D, Birba D, Trivilou P, Iliodromitis E. Reference values for aerobic capacity estimated by cardiopulmonary exercise test on a cycle ergometer in a healthy Greek population. *Hellenic J Cardiol*. 2021 Mar–Apr; 62(2): 121–6.
28. Leclerc K. Cardiopulmonary exercise testing: a contemporary and versatile clinical tool. *Cleve Clin J Med*. 2017; 84(2): 161–8.
29. American Thoracic Society; American College of Chest Physicians. ATS/ACCP statement on cardiopulmonary exercise testing. *Am J Respir Crit Care Med*. 2003; 167: 211–77.

30. Andersen KL, Shepard RJ, Denolin H, Varnauskas E, Masironi R. Fundamentals of exercise testing. Geneva, Switzerland: World Health Organization. 1971;138.
31. Guazzi M, Bandera F, Ozemek C, Systrom D, Arena R. Cardiopulmonary exercise testing: what is its value? *J Am Coll Cardiol.* 2017;70(13): 1618–36.
32. Ponikowski P, Francis DP, Piepoli MF, Davies LC, Chua TP, Davos CH, et al. Enhanced ventilator response to exercise in patients with chronic heart failure and preserved exercise tolerance. Marker of abnormal cardiorespiratory reflex control and predictor of poor prognosis. *Circulation.* 2001; 103: 967–72.
33. Levy WC, Maichel BA, Steele NP, Leclerc KM, Stratton JR. Biomechanical efficiency is decreased in heart failure during low-level steady state and maximal ramp exercise. *Eur J Heart Fail.* 2004; 6: 917–26.
34. Poole DC, Hirai DM, Copp SW, Musch TI. Muscle oxygen transport and utilization in heart failure: implications for exercise (in)tolerance. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2012; 302: H1050–63.
- 44 Wasserman K, Zhang YY, Gitt A, Belardinelli R, Koike A, Lubarsky L, et al. Lung function and exercise gas exchange in chronic heart failure. *Circulation.* 1997; 96: 2221–7.
35. Agostoni P, Bussotti M, Cattadori G, Margutti E, Contini M, Muratori M, et al. Gas diffusion and alveolar-capillary unit in chronic heart failure. *Eur Heart J.* 2006; 27: 2538–43.
36. Agostoni P, Pellegrino R, Conca C, Rodarte JR, Brusasco V. Exercise hyperpnea in chronic heart failure: relationships to lung stiffness and expiratory flow limitation. *J Appl Physiol (1985).* 2002; 92: 1409–16.
37. Puri S, Baker BL, Dutka DP, Oakley CM, Hughes JM, Cleland JG. Reduced alveolarcapillary membrane diffusing capacity in chronic heart failure. Its pathophysiological relevance and relationship to exercise performance. *Circulation.* 1995; 91: 2769–74.
38. Puri S, Dutka DP, Baker BL, Hughes JM, Cleland JG. Acute saline infusion reduces alveolar- capillary membrane conductance and increases airflow obstruction in patients with left ventricular dysfunction. *Circulation.* 1999; 99: 1190–6.
39. Agostoni PG, Marenzi GC, Pepi M, Doria E, Salvioni A, Perego G, et al. Isolated ultrafiltration in moderate congestive heart failure. *J Am Coll Cardiol.* 1993; 21: 424–31.
40. Agostoni PG, Guazzi M, Bussotti M, Grazi M, Palermo P, Marenzi G. Lack of improvement of lung diffusing capacity following fluid withdrawal by ultrafiltration in chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol.* 2000; 36: 1600–4.
41. Johnson BD, Beck KC, Olson LJ, O'Malley KA, Allison TG, Squires RW, et al. Ventilatory constraints during exercise in patients with chronic heart failure. *Chest.* 2000; 117: 321–32.
42. Mezzani A, Corrà U, Bosimini E, Giordano A, Giannuzzi P. Contribution of peak respiratory exchange ratio to peak VO₂ prognostic reliability in patients with chronic heart failure and severely reduced exercise capacity. *Am Heart J.* 2003; 145: 1102–7.

43. Corrà U, Agostoni PG, Anker SD, Coats AJS, Crespo Leiro MG, de Boer RA, et al. Role of cardiopulmonary exercise testing in clinical stratification in heart failure. A position paper from the Committee on Exercise Physiology and Training of the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *Eur J Heart Fail.* 2018; 20(1): 3–15.
44. Guazzi M, Adams V, Conraads V, Halle M, Mezzani A, Vanhees L, et al. EACPR/AHA scientific statement: clinical recommendations for cardiopulmonary exercise testing data assessment in specific patient populations. *Circulation.* 2012; 126: 2261–74.
45. Wagner J, Agostoni P, Arena R, Belardinelli R, Dumitrescu D, Hager A, et al. The role of gas exchange variables in cardiopulmonary exercise testing for risk stratification and management of heart failure with reduced ejection fraction. *Am Heart J.* 2018; 202: 116–26.
46. O'Neill JO, Young JB, Pothier CE, Lauer MS. Peak oxygen consumption as a predictor of death in patients with heart failure receiving beta-blockers. *Circulation.* 2005; 111: 2313–8.
47. Cattadori G, Agostoni P, Corra U, Di Lenarda A, Sinagra G, Veglia F, et al. Severe heart failure prognosis evaluation for transplant selection in the era of beta blockers: role of peak oxygen consumption. *Int J Cardiol.* 2013; 168: 5078–81.
48. Stelken AM, Younis LT, Jennison SH, Miller DD, Miller LW, Shaw LJ, et al. Prognostic value of cardiopulmonary exercise testing using percent achieved of predicted peak oxygen uptake for patients with ischemic and dilated cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol.* 1996; 27: 345–52.
49. Florea VG, Henein MY, Anker SD, Francis DP, Chambers JS, Ponikowski P, et al. Prognostic value of changes over time in exercise capacity and echocardiographic measurements in patients with chronic heart failure. *Eur Heart J.* 2000; 21: 146–53.
50. Stickland MK, Butcher SJ, Marciniuk DD, Bhutani M. Assessing exercise limitation using cardiopulmonary exercise testing. *Pulm Med.* 2012; 2012: 824091.
51. Arena R, Myers J, Aslam SS, Varughese EB, Peberdy MA. Peak VO₂ and VE/VCO₂ slope in patients with heart failure: a prognostic comparison. *Am Heart J.* 2004 Feb; 147(2): 354–60.
52. Bentley DJ, Newell J, Bishop D. Incremental exercise test design and analysis: implications for performance diagnostics in endurance athletes. *Sports Med.* 2007; 37(7): 575–86.
53. Beaver WL, Wasserman K, Whipp BJ. A new method for detecting anaerobic threshold by gas exchange. *J Appl Physiol (1985).* 1986; 60: 2020–7.
54. De Lorenzo A, Da Silva CL, Castro Souza FC, De Souza Leao Lima R. Value of the oxygen pulse curve for the diagnosis of coronary artery disease. *Physiol Res.* 2018 Nov 14; 67(5): 679–86.

55. Belardinelli R, Lacalaprice F, Carle F, Minnucci A, Cianci G, Perna G, et al. Exercise-induced myocardial ischaemia detected by cardiopulmonary exercise testing. *Eur Heart J*. 2003; 24: 1304–13.
56. Yasunobu Y, Oudiz RJ, Sun XG, Hansen JE, Wasserman K. End-tidal PCO₂ abnormality and exercise limitation in patients with primary pulmonary hypertension. *Chest*. 2005; 127: 1637–46.
57. Barron A, Francis DP, Mayet J, Ewert R, Obst A, Mason M, et al. Oxygen uptake efficiency slope and breathing reserve, not anaerobic threshold, discriminate between patients with cardiovascular disease over chronic obstructive pulmonary disease. *JACC Heart Fail*. 2016; 4: 252–61.
58. Laukkanen JA, Kurl S, Salonen R, et al. The predictive value of cardiorespiratory fitness for cardiovascular events in men with various risk profiles: a prospective population-based cohort study. *Eur Heart J* 2004; 25:1428–1437.
59. Kokkinos P, Faselis C, Samuel IBH, et al. Cardiorespiratory fitness and mortality risk across the spectra of age, race, and sex. *J Am Coll Cardiol* 2022; 80:598–609.
60. Aspenes ST, Nilsen TIL, Skaug E-A, et al. Peak oxygen uptake and cardiovascular risk factors in 4631 healthy women and men. *Med Sci Sports Exerc* 2011; 43:1465–1473.
61. Fernstrom M, Fernberg U, Eliason G, et al. Aerobic fitness is associated with low cardiovascular disease risk: the impact of lifestyle on early risk factors for atherosclerosis in young healthy Swedish individuals – the Lifestyle, Biomarker, and Atherosclerosis study. *Vasc Health Risk Manag* 2017; 13:91–99.
62. Ross R, Blair SN, Arena R, et al. Importance of assessing cardiorespiratory fitness in clinical practice: a case for fitness as a clinical vital sign: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation* 2016; 134:e653–e699.
63. Letnes JM, Dalen H, Vesterbekkmo EK, et al. Peak oxygen uptake and incident coronary heart disease in a healthy population: the HUNT Fitness Study. *Eur Heart J* 2018; 40:1633–1639.
64. Imboden MT, Harber MP, Whaley MH, et al. Cardiorespiratory fitness and mortality in healthy men and women. *J Am Coll Cardiol* 2018; 72:2283–2292.
65. Keteyian SJ, Brawner CA, Savage PD, et al. Peak aerobic capacity predicts prognosis in patients with coronary heart disease. *Am Heart J* 2008; 156:292–300.
66. Kavanagh T, Mertens DJ, Hamm LF, et al. Prediction of long-term prognosis in 12 169 men referred for cardiac rehabilitation. *Circulation* 2002; 106:666–671.
67. Kavanagh T, Mertens DJ, Hamm LF, et al. Peak oxygen intake and cardiac mortality in women referred for cardiac rehabilitation. *J Am Coll Cardiol* 2003; 42:2139–2143.
68. Ezzatvar Y, Izquierdo M, Nunez J, et al. Cardiorespiratory fitness measured with cardiopulmonary exercise testing and mortality in patients with

- cardiovascular disease: a systematic review and meta-analysis. *J Sport Health Sci* 2021; 10:609–619.
69. Ariyaratnam JP, Mishima RS, Sanders P, et al. Cardiorespiratory fitness and comprehensive atrial remodelling in patients with symptomatic atrial fibrillation. *Heart Rhythm* 2023; 20:S316.
70. Faselis C, Kokkinos P, Tsimploulis A, et al. Exercise capacity and atrial fibrillation risk in veterans. *Mayo Clin Proc* 2016; 91:558–566.
71. Laukkanen JA, M€akikallio TH, Rauramaa R, et al. Cardiorespiratory fitness is related to the risk of sudden cardiac death. *J Am Coll Cardiol* 2010; 56:1476–1483.
72. Laukkanen JA, Lavie CJ, Khan H, et al. Cardiorespiratory fitness and the risk of serious ventricular arrhythmias; prospective cohort study. *Mayo Clin Proc* 2019; 94:833–841.
73. Laukkanen JA, Kurl S, Khan H, et al. Percentage of age-predicted cardiorespiratory fitness and risk of sudden cardiac death: a prospective cohort study. *Heart Rhythm* 2021; 18:1171–1177.
74. Hayer MK, Price A, Baig S, et al. Cpx testing detects subclinical cardiac limitation to exercise in early stage CKD. *Heart* 2017; 103:A7–A17.
75. Kirkman DL, Muth BJ, Stock JM, et al. Cardiopulmonary exercise testing reveals subclinical abnormalities in chronic kidney disease. *Eur J Prev Cardiol* 2020; 25:1717–1724.
76. Kunutsor SK, Isiozor NM, Myers J, et al. Baseline and usual cardiorespiratory fitness and the risk of chronic kidney disease: a prospective study and metaanalysis of published observational cohort studies. *GeroScience* 2023; 45:1761–1774.
77. Peel AB, Thomas SM, Dittus K, et al. Cardiorespiratory fitness in breast cancer patients: a call for normative values. *J Am Heart Assoc* 2014; 3: e000432.
78. Schmid D, Leitzmann MF. Cardiorespiratory fitness as predictor of cancer mortality: a systematic review and meta-analysis. *Ann Oncol* 2015; 26:272–278.
79. Vainshelboim B, M€uller J, Lima RM, et al. Cardiorespiratory fitness and cancer incidence in men. *Ann Epidemiol* 2017; 27:442–447.
80. Vainshelboim B, Lima RM, Myers J. Cardiorespiratory fitness and cancer in women: a prospective pilot study. *J Sport Health Sci* 2019; 8:457–462.
81. Ekblom-Bak E, Bojsen-Møller E, Wallin P, et al. Association between cardiorespiratory fitness and cancer incidence and cancer-specific mortality of colon, lung, and prostate cancer among Swedish men. *JAMA Netw Open* 2023; 6:e2321102–e12321102.
82. Kunutsor SK, Laukkanen T, Laukkanen JA. Cardiorespiratory fitness and future risk of pneumonia: a long-term prospective cohort study. *Ann Epidemiol* 2017; 27:603–605.
83. Jae SY, Heffernan KS, Kurl S, et al. Cardiorespiratory fitness, inflammation, and the incident risk of pneumonia. *J Cardiopulm Rehabil Prev* 2021; 41:199–201.

84. Zinterl I, Ittermann T, Schipf S, et al. Low cardiopulmonary fitness is associated with higher liver fat content and higher gamma-glutamyltransferase concentrations in the general population – “The Sedentary’s Liver”. *Liver Int* 2021; 42:585–594.
85. Willis BL, Leonard D, Barlow CE, et al. Association of midlife cardiorespiratory fitness with incident depression and cardiovascular death after depression in later life. *JAMA Psychiatry* 2018; 75:911–917.
86. M€uller J, Chan K, Myers JN. Association between exercise capacity and late onset of dementia, Alzheimer disease, and cognitive impairment. *Mayo Clin Proc* 2017; 92:211–217.
87. Laukkanen JA, Zaccardi F, Khan H, et al. Long-term change in cardiorespiratory fitness and all-cause mortality: a population-based follow-up study. *Mayo Clin Proc* 2016; 91:1183–1188.
88. Imboden MT, Harber MP, Whaley MH, et al. The influence of change in cardiorespiratory fitness with short-term exercise training on mortality risk from The Ball State Adult Fitness Longitudinal Lifestyle Study. *Mayo Clin Proc* 2019; 94:1406–1414.
89. Imboden MT, Harber MP, Whaley MH, et al. The association between the change in directly measured cardiorespiratory fitness across time and mortality risk. *Prog Cardiovasc Dis* 2019; 62:157–162.
80. Letnes JM, Dalen H, Aspenes ST, et al. Age-related change in peak oxygen uptake and change of cardiovascular risk factors. The HUNT Study. *Prog Cardiovasc Dis* 2020; 63:730–737.
91. Mikkelsen N, Cadarso-Suarez C, Lado-Baleato O, et al. Improvement in VO₂peak predicts readmissions for cardiovascular disease and mortality in patients undergoing cardiac rehabilitation. *Eur J of Prev Cardiol* 2020; 27:811–819.
92. Kokkinos P, Faselis C, Samuel IBH, et al. Changes in cardiorespiratory fitness and survival in patients with or without cardiovascular disease. *J Am Coll Cardiol* 2023; 81:1137–1147.
93. Oliveira RB, Myers J, Araujo CGS, et al. Maximal exercise oxygen pulse as a predictor of mortality among male veterans referred for exercise testing. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2009; 16:358–364.
94. Laukkanen JA, Araujo CGS, Kurl S, et al. Relative peak exercise oxygen pulse is related to sudden cardiac death, cardiovascular and all-cause mortality in middle-aged men. *Eur J Prev Cardiol* 2018; 25:772–782.
95. Delsart P, Delahaye C, Devos P, et al. Prognostic value of aerobic capacity and exercise oxygen pulse in post-aortic dissection patients. *Clin Cardiol* 2021; 44:252–260.
96. Laukkanen JA, Kurl S, Salonen JT, et al. Peak oxygen pulse during exercise as a predictor for coronary heart disease and all cause death. *Heart* 2006; 92:1219–1224.
97. Khan AM, Paridon SM, Kim YY. Cardiopulmonary exercise testing in adults with congenital heart disease. *Expert Rev Cardiovasc Ther.* 2014;12:863–72.

98. Houstis NE, Eisman AS, Pappagianopoulos PP, Wooster L, Bailey CS, Wagner PD, et al. Exercise intolerance in heart failure with preserved ejection fraction: diagnosing and ranking its causes personalized O₂ pathway analysis. *Circulation*. 2018;137:148–61.
99. Dhakal BP, Malhotra R, Murphy RM, Pappagianopoulos PP, Baggish AL, Weiner RB, et al. Mechanisms of exercise intolerance in heart failure with preserved ejection fraction: the role of abnormal oxygen extraction. *Circ Heart Fail*. 2015;8:286–94.
100. Shimiãie J, Sherez J, Aviram G, Megidish R, Viskin S, Halkin A, et al. Determinants of effort intolerance in patients with heart failure: combined echocardiography and cardiopulmonary stress protocol. *JACC Heart Fail*. 2015;3:803–14.
101. Pugliese NR, Fabiani I, Santini C, Rovai I, Pedrinelli R, Natali A, et al. Value of combined cardiopulmonary and echocardiography stress test to characterize the hemodynamic and metabolic responses of patients with heart failure and mid-range ejection fraction. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2019;20:828–36.
102. Hasselberg NE, Haugaa KH, Sarvari SI, Gullestad L, Andreassen AK, Smiseth OA, et al. Left ventricular global longitudinal strain is associated with exercise capacity in failing hearts with preserved and reduced ejection fraction. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2015;16:217–24.
103. Nagueh SF, Smiseth OA, Appleton CP, Byrd BF 3rd, Dokainish H, Edvardsen T, et al. 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;17:1321–60.
104. Oh KJ, Park SJ, Nagueh FS. Established and novel clinical applications of the diastolic function assessment by echocardiography. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2011;4:444–55.
105. Burgess IM, Jenkins C, Sharman EJ, Marwick TH. Diastolic stress echocardiography: hemodynamic validation and clinical significance of estimation of ventricular filling pressure with the exercise. *J Am Coll Cardiol*. 2006;47:1891–900.
106. Ha JW, Oh JK, Pellikka PA, Ommen SR, Stussy VL, Bailey KR. Diastolic stress echocardiography: a novel noninvasive diagnostic test for diastolic dysfunction using supine bicycle exercise Doppler echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr*. 2005;18:63–8.
107. Agricola E, Oppizzi M, Pisani M, Margonato A. Stress echocardiography in heart failure. *Cardiovasc Ultrasound*. 2004;2:11.
108. Schiano-Lomoriello V, Santoro C, de Simone G, Trimarco B, Galderisi M. Diastolic bicycle stress echocardiography: normal reference values in a middle age population. *Int J Cardiol*. 2015;191:181–3.
109. Paulus WJ, Tschöpe C, Sanderson JE, Rusconi C, Flachskampf FA, Rademakers FE, et al. How to diagnose diastolic heart failure: a consensus statement on the diagnosis of heart failure with normal left ventricular ejection

- fraction by the heart failure and echocardiography associations of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J*. 2007;28:2539–350.
110. Nedeljkovic I, Banovic M, Stepanovic J, Giga V, Djordjevic-Dikic A, Trifunovic D, et al. Combined exercise stress echocardiography and cardiopulmonary exercise test for identification of masked heart failure with preserved ejection fraction in patients with hypertension. *Eur J Prev Cardiol*. 2016;23:71–7.
111. Arques S, Roux E, Luccioni R. Current clinical applications of spectral tissue Doppler echocardiography (E/E' ratio) as a noninvasive surrogate for left ventricular diastolic pressures in the diagnosis of heart failure with preserved left ventricular systolic function. *Cardiovasc Ultrasound*. 2007;5:16.
112. van Riel AC, Opotowsky AR, Santos M, Rivero JM, Dhimitri A, Mulder BJ, et al. Accuracy of echocardiography to estimate pulmonary artery pressures with exercise: a simultaneous invasive-noninvasive comparison. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2017;10:e005711.
113. Podolec P, Rubis P, Tomkiewicz-Pajak L, Kopec G, Tracz W. Usefulness of the evaluation of left ventricular diastolic function changes during stress echocardiography in predicting exercise capacity in patients with ischemic heart failure. *J Am Soc Echocardiogr*. 2008;21:834–40.
114. Guazzi M, Villani S, Generati G, Ferraro OE, Pellegrino M, Alfonzetti E, et al. During exercise challenge in heart failure: pathophysiology and clinical phenotypes. *JACC Heart Fail*. 2016;4:625–35.
115. Nishimura RA, Otto CM, Bonow RO, Carabello BA, Erwin JP 3rd, Fleisher LA, et al. 2017 AHA/ACC focused update of the 2014 AHA/ACC guideline for the Management of Patients with Valvular Heart Disease: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association task force on clinical practice guidelines. *J Am Coll Cardiol*. 2017;70:252–89.
116. Utsunomiya H, Hidaka T, Susawa H, Izumi K, Harada Y, Kinoshita M, et al. Exercise-stress echocardiography and effort intolerance in asymptomatic/minimally symptomatic patients with degenerative mitral regurgitation combined invasive-non invasive hemodynamic monitoring. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2018;11:e007282.
117. Laufer-Perl M, Gura Y, Shimiaie J, Sherez J, Pressman GS, Aviram G, et al. Mechanisms of effort intolerance in patients with rheumatic mitral stenosis: combined echocardiography and cardiopulmonary stress protocol. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2017;10:622–33.
118. Galderisi M, Cardim N, D'Andrea A, Bruder O, Cosyns B, Davin L, et al. The multi-modality cardiac imaging approach to the Athlete's heart: an expert consensus of the European Association of Cardiovascular Imaging. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2015;16(4):353.
119. Sharma S, Elliott PM, Whyte G, Mahon N, Virdee MS, Mist B, et al. Utility of metabolic exercise testing in distinguishing hypertrophic cardiomyopathy from physiologic left ventricular hypertrophy in athletes. *J Am Coll Cardiol*. 2000;36:864–70.

120. Galiè N, Humbert M, Vachiery JL, Gibbs S, Lang I, Torbicki A, et al. 2015 ESC/ ERS guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. The joint task force for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS). *Eur Heart J*. 2016;37:67–119.
121. Scheidl SJ, Englisch C, Kovacs G, Reichenberger F, Schulz R, Breithecker A, et al. Diagnosis of CTEPH versus IPAH using capillary to end-tidal carbon dioxide gradients. *Eur Respir J*. 2012;39:119–24.
122. Serra W, Chetta A, Santilli D, Mozzani F, Dall'Aglio PP, Olivieri D, et al. Echocardiography may help detect pulmonary vasculopathy in the early stages of pulmonary artery hypertension associated with systemic sclerosis. *Cardiovasc Ultrasound*. 2010;8:25.
123. Held M, Grün M, Holl R, Hübner G, Kaiser R, Karl S. Cardiopulmonary exercise testing to detect chronic thromboembolic pulmonary hypertension in patients with normal echocardiography. *Respiration*. 2014;87:379–87.
124. Bandera F, Generati G, Pellegrino M, Donghi V, Alfonzetti E, Gaeta M, et al. Role of right ventricle and dynamic pulmonary hypertension on determining DVO2/DVO2 work rate flattening: insights from cardiopulmonary exercise test combined with exercise echocardiography. *Circ Heart Fail*. 2014;7:782–90.
125. Rozenbaum Z, Khouri S, Aviram G, Gura Y, Sherez J, Man A, et al. Discriminating circulatory problems from deconditioning: echocardiographic and cardiopulmonary exercise test analysis. *Chest*. 2017; 151:431–40.
126. Contini M, Andreini D, Agostoni P. Cardiopulmonary exercise test evidence of isolated right coronary artery disease. *Int J Cardiol*. 2006;113:281–2.
127. Carvalho T, Freitas OGA, Chalela WA, Hossri CAC, Milani M, Buglia S, Precoma DB, et al. Diretriz Brasileira de Ergometria em População Adulta – 2024. *Arq. Bras. Cardiol*. 2024;121(3):e20240110.

CAPÍTULO 31

PERSPECTIVAS EM TRANSPLANTE CARDÍACO: UMA ABORDAGEM DOS RECURSOS ATUALMENTE DISPONÍVEIS

Flávia Thaís Dávila;
Giselle Alves de Andrade;
Luciana Gonçalves de Oliveira;
Savio Leonardo Araujo de Oliveira;
Valdir de Jesus Vale Melo.

RESUMO

O transplante cardíaco é uma intervenção crucial para pacientes com insuficiência cardíaca terminal. Diversas abordagens têm sido desenvolvidas para melhorar os resultados desse procedimento. Uma delas está relacionada à seleção adequada de candidatos, utilizando critérios clínicos, de gravidade da doença e de compatibilidade imunológica para maximizar o sucesso do transplante e a sobrevida pós-operatória. Além disso, avanços significativos têm sido feitos na identificação e no tratamento de complicações associadas ao transplante cardíaco, como rejeição aguda e crônica, infecções e disfunção do enxerto. Estratégias imunossupressoras mais eficazes têm sido desenvolvidas, visando a prevenir a rejeição do órgão transplantado sem comprometer a função do sistema imunológico do receptor. A medicina de precisão também tem emergido como uma ferramenta promissora no transplante cardíaco, permitindo uma abordagem mais personalizada para cada paciente, com base em seu perfil genético, imunológico e clínico específico. Isso pode levar a uma melhor alocação de órgãos e a uma redução de complicações pós-transplante. As abordagens relacionadas ao transplante cardíaco, portanto, abrangem desde a seleção criteriosa de candidatos até o desenvolvimento de terapias inovadoras e a aplicação da medicina de precisão. Esses avanços continuam a moldar o campo do transplante cardíaco, oferecendo esperança para pacientes com doença cardíaca avançada.

Palavras-chave: Transplante de coração. Insuficiência cardíaca. Imunossupressão. Rejeição de enxerto. Complicações pós-operatórias

1. PANORAMA GERAL

A insuficiência cardíaca (IC) é um grande fardo para a saúde pública, com uma prevalência global estimada em mais de 26 milhões de pessoas, sendo responsável por perdas econômicas significativas^{1,2}. Estima-se que a

IC grave avançada ou IC estágio D ACC/AHA esteja presente em 1 a 2 milhões de pessoas em todo o mundo, com esses pacientes apresentando alto risco de morte – de cerca de 75%, em até 1 ano – na ausência de terapias avançadas, incluindo dispositivo de assistência ventricular ou transplante cardíaco³⁻⁵.

Pacientes com IC avançada precisam de avaliação sistemática e intervenção oportuna. O transplante cardíaco continua sendo o padrão-ouro no tratamento desses indivíduos, mas exige uma seleção cuidadosa para garantir bons resultados. Com o desenvolvimento de centros dedicados à IC avançada em todo o mundo, o número de pacientes considerados candidatos a transplante ultrapassa agora o número de doadores de coração falecidos disponíveis mundialmente, aproximadamente 5.000 por ano⁶.

Para pacientes que não são candidatos a transplante e para aqueles que estão em lista de espera para transplante, os dispositivos de assistência ventricular duráveis provaram ser alternativas viáveis. Portanto, os centros avançados de IC utilizam critérios detalhados para identificar os candidatos ideais para transplante, aos quais os corações dos doadores disponíveis podem ser alocados⁶.

2. PERSPECTIVA HISTÓRICA

Após várias pesquisas com animais ao longo do início do século 20, o primeiro transplante ortotópico de coração humano bem-sucedido foi realizado pelo Dr. Christiaan Barnard na Cidade do Cabo, África do Sul, em 3 de dezembro de 1967^{7,8}. O receptor era um homem de meia-idade, com cardiomiopatia isquêmica avançada e o doador era uma jovem vítima de acidente de trânsito. Esse paciente inicial sobreviveu 18 dias e acabou morrendo de pneumonia. O primeiro transplante de coração nos Estados Unidos foi realizado na Universidade de Stanford, cerca de um mês depois, sendo, nos 12 meses seguintes, mais de 100 transplantes cardíacos realizados em todo o mundo⁹.

Porém, os resultados iniciais foram prejudicados pela rejeição e falência do enxerto cardíaco. Posteriormente, sob a liderança do pioneiro Dr. Shumway, da Universidade de Stanford, a equipe de transplante cardíaco determinou critérios clínicos, eletrocardiográficos e ecocardiográficos para diagnosticar rejeição cardíaca aguda. Com a instituição de imunossuppressores apropriados para casos de rejeição, a sobrevida foi melhorada no início da década de 1970, registrando 49% de sobrevida aos 6 meses e 30% aos 2 anos⁹.

Em 1973, o Grupo Stanford instituiu o uso de biópsia endomiocárdica rotineira e frequente na fase pós-transplante para confirmação histológica da rejeição e uso adequado de imunossupressão. Juntamente com a detecção precoce da rejeição, um dos avanços mais importantes no tratamento do transplante cardíaco foi o desenvolvimento *in vitro* da ciclosporina A. A ação imunossupressora eficaz da ciclosporina foi confirmada *in vivo* em

aloenxertos cardíacos suínos, e posteriormente incorporada à prática no Stanford Hospital¹⁰.

Em 1985, taxas de sobrevivência de 83% em 1 ano estavam sendo alcançadas como resultado de cuidados pós-transplante padronizados e de melhor imunossupressão para prevenir a rejeição. Estes refinamentos nos cuidados pós-procedimento permitiram que os programas de transplante cardíaco se desenvolvessem mundialmente, até meados da década de 1990. Após os transplantes globais anuais se estabilizaram, devido à oferta limitada de corações de doadores⁹.

3. NÚMEROS DO TRANSPLANTE CARDÍACO

Em 2016, foram realizados 3.209 transplantes cardíacos, sendo 2.764 realizados em receptores adultos. Entre 2005 e 2016, o número de pacientes em lista de espera aumentou 57%, mas as taxas globais de transplante cardíaco diminuíram 27,8%. As taxas de transplantes não aumentaram ao mesmo ritmo que as listagens, em grande parte devido a um desfasamento entre a procura e a oferta. A taxa de doadores não aumentou e varia de acordo com a geografia¹¹.

A tendência de realizar transplante cardíaco em pacientes com mais de 65 anos de idade, pacientes com status da United Network for Organ Sharing (UNOS) mais elevado e pacientes com grupo sanguíneo AB é crescente. A mortalidade pré-transplante na lista de espera diminuiu de 14,6 mortes por 100 anos de lista de espera em 2015 para 9,7 mortes por 100 anos de lista de espera em 2016¹¹. Em uma análise de receptores de transplante cardíaco, o tempo médio de sobrevivência foi de aproximadamente 10,7 anos, com 84,5% sobrevida em 1 ano e taxas de sobrevida de 72,5% em 5 anos¹².

4. PRINCIPAIS INDICAÇÕES E CONTRAINDICAÇÕES

A principal indicação para transplante cardíaco é a IC crônica avançada e persistente, apesar do manejo médico ideal¹³. Exemplos de contra-indicações absolutas são doença hepática irreversível ou doença do parênquima pulmonar, doença cerebrovascular sintomática grave e história de malignidade hematológica ou de órgãos sólidos. Os pacientes devem sempre ser encaminhados para um centro avançado de IC para avaliação e avaliação de risco. Além do teste de exercício cardiopulmonar, o Heart Failure Survival Score e o Seattle Heart Failure Model são ferramentas diagnósticas comuns usadas para avaliar a gravidade da IC e determinar a candidatura ao transplante cardíaco¹³⁻¹⁵.

5. REDE PARA LISTA DE ESPERA DE COMPARTILHAMENTO DE ÓRGÃOS

A UNOS – uma rede unida para compartilhamento de órgãos – atribui a todos os candidatos a transplante um status com base na gravidade da doença, distância geográfica entre o doador e o receptor, tempo na lista de

espera e compatibilidade de grupo sanguíneo. Antes de 18 de outubro de 2018, o status mais elevado (1^a) era atribuído a pacientes gravemente doentes e com sobrevida esperada de menos 1 mês. Esses pacientes geralmente estavam no hospital, em ventilação mecânica, sob altas doses de medicamentos inotrópicos ou necessitavam de bomba de balão intra-aórtico ou dispositivos de suporte de circulação mecânica (MCS) percutâneos para manter o débito cardíaco. O status 1B foi atribuído a pacientes que estavam estáveis em terapia inotrópica com dose mais baixa ou em MCS durável, enquanto status 2 incluiu pacientes ambulatoriais estáveis, sem terapia inotrópica. A partir de 18 de outubro de 2018, este sistema foi substituído por um novo sistema de alocação de corações, projetado para melhorar a utilização de corações de doadores, alterando a distribuição geográfica para permitir um compartilhamento mais amplo dos pacientes com status mais elevado e reduzir a mortalidade na lista de espera¹⁶.

6. ANTICORPOS REATIVOS

Enquanto um paciente aguarda um doador de coração, os anticorpos reativos do painel calculado (cPRA) podem ser medidos para estratificar o risco de rejeição pós-transplante. O cPRA estima a probabilidade de um receptor ter um doador inaceitável com base na presença de antígenos incompatíveis no conjunto de doadores. Quanto maior o cPRA, maior a probabilidade de incompatibilidade e risco de rejeição pós-transplante. Pacientes com cPRA elevado, portanto, apresentam tempos de espera mais longos e resultados piores. As populações em risco de cPRA elevado são aquelas com histórico de transfusões de sangue, gravidez, implante de materiais de homoenxerto, transplante prévio e uso de dispositivo de assistência ventricular. Os limites de cPRA aceitáveis para transplante são específicos da instituição. Pacientes com cPRA acima de um determinado limite podem ser dessensibilizados para reduzir a quantidade de anticorpos¹⁷.

7. TRANSPLANTE CARDÍACO ORTOTÓPICO VERSUS HETEROTÓPICO

Ao longo dos anos, duas técnicas de transplante cardíaco foram desenvolvidas em modelos animais e depois em humanos. O primeiro transplante humano foi um transplante ortotópico, em que o coração do doador é colocado na posição anatômica correta, retirando-se o coração receptor. Posteriormente, foi tentado o transplante cardíaco heterotópico em humanos – desenvolvido no início do século XX em modelos animais –, no qual o coração receptor é deixado in situ e o coração do doador é “embolotado” no órgão receptor e colocado à direita do coração receptor. A justificativa é que o coração do doador funciona como um “coração auxiliar” para o receptor¹⁸.

O transplante cardíaco heterotópico foi realizado pela primeira vez em humanos pelo Dr. Barnard em 1974, para funcionar como um “dispositivo de assistência biventricular” – servindo principalmente como apoio para o coração doente nativo¹⁹. O transplante cardíaco heterotópico também foi

utilizado para hipertensão pulmonar grave, mais uma vez para funcionar como “dispositivo de assistência ao ventrículo direito (VD)”. Houve também uma escola de pensamento para utilizar o coração do doador de forma heterotópica, em que, apesar da ocorrência de rejeição aguda e disfunção do enxerto, a função cardíaca nativa residual manteria o paciente vivo. Porém, desde os avanços nos regimes imunossupressores e a diminuição da rejeição aguda de enxertos cardíacos, o uso de transplante cardíaco heterotópico reduziu significativamente¹⁹.

Indicações adicionais para transplantes cardíacos heterotópicos incluem corações de doadores pequenos – onde o coração do doador sozinho pode não atender às necessidades circulatórias do receptor – ou corações de doadores comprometidos. Hoje, os transplantes cardíacos heterotópicos são usados apenas por alguns programas como dispositivo biológico de assistência ao ventrículo esquerdo (VE). Ao longo dos anos, os resultados dos transplantes cardíacos heterotópicos não têm sido tão bons quanto os dos transplantes cardíacos ortotópicos, principalmente por se tratar de uma técnica usada com transplante de órgãos de doadores marginais, ou seja, coração de doador subótimo¹⁸.

8. TÉCNICAS CIRÚRGICAS DE TRANSPLANTE CARDÍACO ORTOTÓPICO

Nas últimas 5 décadas, uma grande mudança na técnica cirúrgica do transplante cardíaco ortotópico é a transição do transplante padrão (batrial) para o padrão atual de anastomose bicaval²¹. O método batrial envolve a excisão do coração nativo, deixando para trás um manguito de átrio direito e esquerdo, assim como a aorta e a artéria pulmonar²². O coração do doador – que é retirado do doador logo antes da cirurgia de transplante e mantido em uma caixa de gelo para evitar isquemia – é preparado e anastomosado ao manguito atrial esquerdo nativo. Posteriormente, o átrio direito do doador é anastomosado ao átrio direito nativo, de modo que a veia cava superior (VCS) nativa e a veia cava inferior (VCI) drenem o sangue para o coração do doador²³.

A vantagem da técnica batrial é que ela é simples. Além de conexões com a aorta nativa e artéria pulmonar, requer apenas anastomose com os 2 átrios. No entanto, essas mesmas linhas de sutura ao longo do átrio direito – correndo verticalmente da VCS à VCI – e aquelas no átrio esquerdo posterior são locais de arritmias atriais incisionais. Além disso, há maior taxa de lesão do nó sinoatrial pela anastomose atrial direita e implante de marcapasso definitivo, correspondente a até 10%²³.

Essas limitações levaram ao desenvolvimento da técnica bicaval mais recente, desenvolvida no início da década de 1990²⁴. Nessa técnica, a VCS nativa e a VCI são divididas e suturadas às junções cavoatrial do doador²². Portanto, não há linha de sutura no átrio direito do doador propriamente dito e as taxas de implantação de marcapasso permanente são menores – em torno de 5%. A técnica bicaval também parece ter melhorado

ligeiramente a sobrevida em 30 dias. As tendências nos transplantes cardíacos sugerem que, na era moderna, mais de dois terços dos transplantes cardíacos ortotópicos utilizam o método bicaval no século XXI²³.

9. TEMPO ISQUÊMICO E PRESERVAÇÃO DE ÓRGÃOS

Quando um coração doador é obtido, ele é preso com cardioplegia fria e depois transportado em uma caixa de gelo para a sala de cirurgia, onde o coração receptor foi ressecado. Após a conclusão do transplante cardíaco, a máquina coração-pulmão é descontinuada e a reperfusão é iniciada. O tempo que leva desde a parada cardíaca do doador até a reperfusão no corpo do receptor é conhecido de “tempo de isquemia”. A duração do tempo isquêmico prediz a sobrevivência do receptor e, tradicionalmente, o objetivo é manter o tempo isquêmico inferior a 4 horas, principalmente para corações de doadores mais velhos²⁵.

Estudos confirmaram que em corações de doadores mais jovens, tempos de isquemia prolongados podem ser tolerados e não afetam a sobrevivência a longo prazo²⁵. Portanto, ao avaliar um doador, tanto sua idade quanto o tempo de isquemia previsto devem ser considerados. Durante o transporte, a hipotermia –usando uma caixa de gelo – é o principal modo de preservação do órgão. Várias soluções cardioplégicas também foram estudadas para atingir rapidamente a não contratilidade e minimizar a isquemia tecidual e para proteger o órgão durante o transporte. As soluções cardioplégicas comumente usadas incluem University of Wisconsin ou Custodial HTK – solução de histidina-triptofano-cetoglutarato²⁶.

Um novo sistema de transporte de órgãos é o transporte de corações de doadores em um estado quente e pulsante, em oposição à prática atual de estado hipotérmico e parado. Utilizando o sistema de perfusão ex vivo Organ Care System Heart System, os corações podem ser transportados por períodos mais longos com menos preocupação com o tempo de isquemia²⁷. Em um estudo randomizado, a sobrevida pós-transplante em 30 dias com perfusão ex vivo não foi inferior às técnicas padrão. Esta tecnologia é muito promissora na unificação de conjuntos de doadores em áreas geográficas e na maximização da utilização do coração dos doadores²⁸.

Outra área de investigação é a utilização de corações de doadores de pacientes com morte circulatória – em oposição à prática atual de morte neurológica. Conhecida como doação após morte cardíaca (DCD), essa prática corresponde a pacientes com lesão cerebral irreversível, mas que tecnicamente não atendem aos critérios de morte encefálica. O suporte vital é retirado e os órgãos são recuperados após a morte circulatória. Embora a DCD possa potencialmente trazer mais corações de doadores para alocação, os desafios enfrentados pelo seu uso incluem dilemas éticos em torno da retirada dos cuidados e lesões isquêmicas ao coração após a morte circulatória. Essa prática tem sido bem estudada na Austrália e no Reino Unido^{29,30}.

10. MANEJO PRÉ E PÓS-TRANSPLANTE CARDÍACO

10.1 INDICAÇÕES E AVALIAÇÃO ANTES DO TRANSPLANTE

A principal indicação para transplante cardíaco é a IC em estágio terminal ou avançada, apesar da terapia médica, cirúrgica e baseada em dispositivo ideal. A etiologia da IC em estágio D pode incluir cardiomiopatia isquêmica, cardiomiopatia dilatada não isquêmica, assim como cardiomiopatia restritiva e hipertrófica em estágio terminal. As diretrizes da American College of Cardiology Foundation/American Heart (ACC/AHA) listam as indicações absolutas, relativas e insuficientes para o transplante cardíaco e fornecem uma estrutura para a seleção de receptores de transplante adequados^{31,32}.

Tabela 1. Indicações para transplante cardíaco.

INDICAÇÕES ABSOLUTAS PARA TRANSPLANTE CARDÍACO
1. Comprometimento hemodinâmico por IC <ul style="list-style-type: none">• Choque cardiogênico refratário• Dependência documentada de suporte inotrópico intravenoso (IV) para manter a perfusão adequada dos órgãos<ul style="list-style-type: none">• Pico de VO₂ inferior a 10 mL por kg por min com obtenção de metabolismo anaeróbico
2. Sintomas limitantes graves de isquemia que não são passíveis de cirurgia de revascularização do miocárdio ou intervenção coronária percutânea
3. Arritmias ventriculares sintomáticas recorrentes refratárias a todas as modalidades terapêuticas
INDICAÇÕES RELATIVAS PARA TRANSPLANTE CARDÍACO
1. VO ₂ máximo de 11 a 14 mL por kg por min (ou 55% do previsto) e grande limitação das atividades diárias do paciente
2. Isquemia instável recorrente não passível de outra intervenção
3. Instabilidade recorrente do equilíbrio hídrico/função renal não devida à não adesão do paciente ao regime médico
INDICAÇÕES INSUFICIENTES PARA TRANSPLANTE CARDÍACO

1. Fração de ejeção ventricular esquerda baixa
2. História de sintomas de insuficiência cardíaca em classe funcional III ou IV
3. VO ₂ máximo maior que 15 mL por kg por min (e maior que 55% do previsto) sem outras indicações

Fonte: Hunt et al³²

Existem 2 vias principais que levam ao transplante cardíaco para pacientes com IC avançada^{31,32}:

- IC avançada e progressiva que falha em terapias ambulatoriais e requer hospitalização frequente e/ou inotrópicos crônicos; e
- Descompensação aguda com choque cardiogênico de um paciente com doença conhecida insuficiência cardíaca avançada ou choque cardiogênico de novo que requer transplante cardíaco urgente, com ou sem suporte circulatório mecânico temporário.

Os pacientes que atendem a um desses critérios devem ser encaminhados para centros de IC avançada, onde a avaliação da condição e a candidatura ao transplante cardíaco são determinadas. É necessária uma avaliação criteriosa para selecionar os candidatos ideais para o transplante cardíaco. Além das investigações habituais – incluindo eletrocardiograma, ecocardiograma e angiografia coronária –, essa avaliação inicial pode ser exaustiva e envolve avaliação objetiva da gravidade da IC – para pacientes que não estão em choque cardiogênico) –, utilizando teste de esforço cardiopulmonar, como avaliação da capacidade funcional, e cateterismo cardíaco, correspondente a pressões intracardíacas e medição do índice cardíaco³³. As contraindicações para transplante cardíaco estão listadas na Tabela 3^{31,34,35}.

Tabela 2. Contraindicações ao transplante cardíaco.

CONTRAINDICAÇÕES ABSOLUTAS PARA TRANSPLANTE CARDÍACO
1. Insuficiência renal irreversível avançada com creatinina >2 ou depuração de creatinina <30-50 mL/min sem planos de transplante renal concomitante
2. Doença hepática irreversível avançada
3. Doença parenquimatosa pulmonar irreversível avançada ou volume expiratório forçado (VEF) 1 <1 L/min, sem planos de transplante pulmonar concomitante

4. Hipertensão arterial pulmonar irreversível avançada, devido ao risco de insuficiência ventricular direita aguda logo após o transplante decorrente da acomodação insuficiente do coração do doador para pressão de resistência vascular pulmonar elevada

5. História de órgão sólido ou malignidade hematológica nos últimos 5 anos devido à probabilidade de recorrência

CONTRAINDICAÇÕES RELATIVAS PARA TRANSPLANTE CARDÍACO

1. Doença vascular periférica grave

2. Doença cerebrovascular grave

3. Osteoporose grave

4. Obesidade grave (IMC >35 kg/m²) ou caquexia

5. Embolia pulmonar aguda

6. Infecção ativa, excluindo infecções relacionadas ao dispositivo de assistência ventricular esquerda (LVAD)

7. Idade avançada (>70 anos)

8. Instabilidade psicológica, como, por exemplo, transtorno de estresse pós-traumático

9. Abuso de substâncias ativo ou recente (dentro de 6 meses) – álcool, cocaína, opioides, produtos de tabaco, entre outros

10. Diabetes mellitus com danos a órgãos-alvo

11. Falta de apoio social ou de recursos suficientes para permitir o acesso contínuo a medicamentos imunossupressores e acompanhamento médico frequente

Fonte: Mancinini et al³⁵

Nos pacientes em que o transplante é considerado apropriado, uma avaliação mais aprofundada visa a capacidade de se submeter ao procedimento com sucesso e bons resultados³⁶. A avaliação do

funcionamento de órgãos não cardíacos é essencial e um painel de investigações é obtido por meio de exames laboratoriais, urinálise, creatinina e proteína na urina de 24 horas, testes de função pulmonar, radiografia de tórax/tomografia computadorizada de tórax, ultrassonografia abdominal, dopplers de carótidas e tornozelo. Além disso, a sorologia infecciosa é rotineira e inclui antígeno e anticorpo de superfície da hepatite B, anticorpo da hepatite C, HIV, citomegalovírus, vírus Epstein-Barr, varicela zoster e imunoglobulina G para o vírus herpes simplex³⁷.

As vacinações – influenza, pneumovax, hepatite B – devem estar atualizadas para evitar resultados adversos pós-transplante secundários a infecções evitáveis. Se clinicamente indicado, deve ser considerado o rastreio preventivo de doenças malignas comuns, com a realização de colonoscopia, mamografia, exame de Papanicolau e antígeno específico da próstata. É dada especial atenção aos comportamentos de alto risco – como uso de tabaco, álcool e drogas recreativas –, ao apoio social do candidato e à avaliação financeira para garantir o cumprimento dos tratamentos pós-transplante. A avaliação da saúde mental também é um componente chave da avaliação inicial³⁷.

A avaliação da imunocompatibilidade com tipagem do grupo sanguíneo ABO e tipagem tecidual do antígeno leucocitário humano (HLA) também é essencial. Outras técnicas incluem anticorpos reativos em painel e testes de anticorpos específicos do doador. O objetivo desse perfil é comparar um doador contra o qual o receptor não possui aloanticorpos, pois isso levaria a uma resposta humoral contra o aloenxerto cardíaco (coração do doador) após o transplante³⁶.

Ocasionalmente, o transplante combinado de órgãos – coração-pulmão, coração-rim, coração-fígado, coração-fígado-rim, simultaneamente ou sequencialmente – pode ser considerado para pacientes com disfunção multiorgânica em estágio terminal. A seleção de pacientes para transplantes combinados é ainda mais desafiadora do que para transplante cardíaco isolado, e a tomada de decisão individualizada e multidisciplinar é crítica para escolher quais pacientes com falência de múltiplos órgãos se beneficiariam de um transplante de múltiplos órgãos³⁷.

10.2 TERAPIA DE IMUNOSSUPRESSÃO ATUAL APÓS TRANSPLANTE

O transplante cardíaco se tornou um procedimento aceitável para doenças cardíacas em estágio terminal somente após o refinamento nas terapias imunossupressoras na década de 1980, anunciadas pela descoberta da ciclosporina. A imunidade inata, as células linfocíticas T e as células linfocíticas B são importantes na resposta imune e na rejeição do aloenxerto cardíaco pelo organismo do receptor. Para mitigar essa resposta, são utilizadas três categorias de imunossupressão – indução; manutenção; e gestão da rejeição²¹.

A terapia de indução consiste em imunossupressão perioperatória intensiva para modular e diminuir a resposta imune aguda ao aloenxerto

cardíaco. Os agentes de indução comumente usados são agentes anti-células T (globulina antitimócito, alemtuzumabe) e antagonistas do receptor de interleucina-2 (basiliximabe). Nem todas as instituições de transplante utilizam rotineiramente regimes de indução e, muitas vezes, esses agentes são restritos a receptores alossensíveis aos antígenos HLA³⁸.

Logo após o transplante cardíaco, a maioria dos programas utiliza uma combinação de corticosteroides (prednisona), inibidores de calcineurina – tacrolimus substituiu amplamente a ciclosporina, devido ao menor efeito adversos – e agentes antimetabólitos, sendo o micofenolato de mofetil preferido, pois tem melhores resultados do que a azatioprina. Como o uso prolongado de corticosteroides está associado a muitos efeitos adversos, a maioria dos pacientes tem prescrição de doses reduzidas e os esteroides são frequentemente suspensos 12 meses após o transplante. Os principais efeitos adversos relacionados ao tacrolimus são nefrotoxicidade, hipertensão e dislipidemia. Nos pacientes com lesão renal pós-transplante ou naqueles com vasculopatia arterial coronariana, o tacrolimus pode precisar ser substituído por inibidores de mTOR (sirolimus ou everolimus)²¹.

Em pacientes com rejeição cardíaca aguda, a determinação da rejeição celular versus rejeição mediada por anticorpos é fundamental. A rejeição celular é tratada com pulsoesteroides, enquanto a rejeição mediada por anticorpos requer o uso de medicamentos específicos, como rituximabe, bortezomibe e eculizumabe. Dado o amplo espectro de medicamentos utilizados na imunossupressão e seu perfil de efeitos adversos e interações medicamentosas, os profissionais de saúde devem estar cientes das variáveis das combinações de medicamentos³⁹.

10.3 ACOMPANHAMENTO E MANEJO PÓS-TRANSPLANTE

A fase pós-transplante imediata é crítica para apoiar o coração do doador, pois a disfunção cardíaca do doador pode ocorrer em 50% dos pacientes. O monitoramento e o suporte hemodinâmico são essenciais e a International Society of Heart and Lung Transplant (ISHLT) recomenda ecocardiografia transesofágica intraoperatória para avaliar a função cardíaca do doador e monitoramento contínuo com linha intra-arterial, cateter de artéria pulmonar e monitoramento de telemetria cardíaca em cuidados intensivos unidade³⁹.

Drogas inotrópicas e vasoconstritoras são utilizadas para dar suporte ao coração do doador. Os medicamentos preferidos incluem isoproterenol, dopamina, dobutamina e milrinona, pois aumentam a contratilidade cardíaca e evitam aumentos de pós-carga observados com norepinefrina e epinefrina. O manejo no período pós-operatório requer detecção e tratamento imediatos de complicações precoces, como disfunção primária do enxerto (disfunção VE/VD/biventricular), tamponamento cardíaco e disfunção VD no cenário de alta resistência vascular pulmonar. O suporte circulatório mecânico temporário pode ser necessário para disfunção do VE ou VD, pois

permite que o coração do doador se recupere do estado disfuncional e serve para salvar o transplante cardíaco^{39,40}.

O objetivo dos protocolos de acompanhamento pós-transplante em longo prazo é garantir a função do enxerto cardíaco e a detecção precoce de complicações – rejeição do enxerto e vasculopatia arterial coronariana (VAC) – e dos efeitos adversos decorrentes da terapia imunossupressora prolongada, incluindo infecção, hipertensão, diabetes, doença renal crônica e malignidade. Para isso, na fase inicial pós-transplante, biópsias endomiocárdicas são realizadas rotineiramente para detectar rejeição celular, sendo semanalmente no primeiro mês, a cada 2 semanas no 2º mês, mensalmente até os 6 meses, e depois no 9º mês e no 12º mês pós-transplante.

Após 1 ano, o risco de rejeição cardíaca é muito menor e a frequência das biópsias é geralmente adaptada ao paciente. No que diz respeito à VAC, o teste padrão ouro é a angiografia coronária com ultrassonografia intravascular. Frequentemente, isso é realizado todos os anos para detectar VAC precoce. Além disso, a avaliação laboratorial periódica do hemograma e da função renal e hepática é necessária para detectar efeitos adversos relacionados à terapia de imunossupressão²¹.

11. COMPLICAÇÕES PRECOCE APÓS TRANSPLANTE CARDÍACO

11.1 DISFUNÇÃO PRIMÁRIA DO ENXERTO

A disfunção primária do enxerto – uma síndrome na qual o coração transplantado não consegue atender às necessidades circulatórias do receptor no início do período pós-transplante – ocorre em 7,4% dos transplantes cardíacos e tem uma mortalidade de 30% em 30 dias, sendo a causa mais comum de mortalidade durante o primeiro mês após o transplante⁴¹.

Os fatores de risco para disfunção do enxerto incluem idade mais avançada do doador, doadora do sexo feminino, traumatismo cranioencefálico como causa de morte, doença arterial coronariana (DAC) no doador, idade mais avançada do receptor, tempo de isquemia prolongado (>240 minutos) e incompatibilidade de tamanho entre doador e receptor⁴². Quando há suspeita clínica de disfunção primária do enxerto, deve ser realizada ecocardiografia imediata à beira do leito para avaliar insuficiência ventricular esquerda ou ventricular direita. O tratamento varia desde manejo farmacológico com terapia inotrópica até MCS em casos graves⁴⁰.

11.2 INSUFICIÊNCIA VENTRICULAR DIREITA AGUDA

A insuficiência ventricular direita refratária aguda ocorre em 2 a 3% dos pacientes após transplante cardíaco, embora a mortalidade seja superior a 50%^{42,43}. A etiologia da insuficiência ventricular direita pode ser multifatorial, incluindo tempo prolongado de isquemia-reperfusão, resistência vascular

pulmonar elevada, sobrecarga de volume, pré-carga inadequada e incompatibilidade de tamanho do doador⁴⁴.

A hipertensão pulmonar pré-operatória – especificamente a resistência vascular pulmonar superior a 6 unidades Wood e o gradiente transpulmonar médio superior a 15 mmHg pré-transplante – está relacionada a uma maior incidência de insuficiência ventricular direita e mortalidade perioperatória^{44,45}. O manejo da insuficiência ventricular direita e da hipertensão pulmonar geralmente inclui o uso de inotrópicos, óxido nítrico, otimização de volume e cardioversão em casos de dissincronia entre o nó sinoatrial e os nódulos atrioventriculares. Dispositivos de assistência ventricular direita podem ser utilizados em casos graves⁴⁰.

11.3 ANORMALIDADES DE CONDUÇÃO

Devido à desnervação do coração do doador, a perda de sinais eferentes parassimpáticos do nervo vago para o nódulo sinoatrial, juntamente com a perda de sinais eferentes simpáticos para os átrios e ventrículos, leva a uma resposta alterada dos barorreceptores. No cenário de hipotensão, a ausência de ativação dos barorreceptores carotídeos e aórticos por meio do sistema simpático resulta em um aumento inadequado do débito cardíaco que, por sua vez, contribui para maior instabilidade hemodinâmica no período pós-transplante⁴⁶.

Os bloqueios de ramo direito e esquerdo também podem ser resultados de trauma cirúrgico no sistema de condução ou tempo isquêmico prolongado⁴⁶. A estimulação epicárdica é comumente usada no intraoperatório no momento do transplante cardíaco para manter o débito cardíaco com frequências cardíacas entre 100 e 120 bpm. Agentes cronotrópicos podem ser usados para aumentar ainda mais a frequência cardíaca. Nos casos de bradicardia persistente, pode-se considerar a estimulação permanente⁴⁰.

11.4 OUTRAS COMPLICAÇÕES PÓS-OPERATÓRIAS COMUNS

Um estudo retrospectivo de 239 pacientes após transplante cardíaco identificou as complicações não fatais mais comuns, incluindo derrame pericárdico (61,5%), arritmias (41,8%) e sangramentos mediastinais (8,4%). O derrame pericárdico pode ser diagnosticado clinicamente e confirmado por ecocardiograma. Um derrame hemodinamicamente estável geralmente não necessita de intervenção. Embora o trauma vascular possa resultar de incisões cirúrgicas, o uso de circulação extracorpórea no intraoperatório pode causar uma diminuição nos fatores de coagulação e nas plaquetas e, portanto, contribuir para o risco de sangramento^{47,48}.

Além disso, a hipotermia e o uso intraoperatório de heparina estimulam a hemostasia anormal. O manejo conservador da anemia por perda sanguínea aguda inclui a realização de hemograma para verificações e a transfusão de concentrado de hemácias compatíveis com redução de leucócitos. As plaquetas devem ser evitadas, exceto em casos de

sangramento excessivo. Os sangramentos mediastinais requerem consulta e avaliação de cirurgia cardiotorácica para intervenção, incluindo reparo de ruptura ou retalho muscular^{40,47,48}.

12. REJEIÇÃO CARDÍACA

Três tipos de rejeição podem ocorrer após o transplante: rejeição hiperaguda, rejeição celular aguda e rejeição mediada por anticorpos. A rejeição hiperaguda ocorre no intraoperatório imediatamente após a remoção do pinçamento aórtico e a exposição do coração do doador às hemácias do receptor. Devido à correspondência cruzada do tipo sanguíneo e dos anticorpos reativos ao painel, a rejeição hiperaguda é agora incomum⁴⁹.

A rejeição celular aguda é uma reação das células T que ocorre em 20 a 40% dos pacientes, mais comumente durante os primeiros 12 meses após o transplante. É mediada pelas células T do receptor que reconhecem as moléculas do antígeno leucocitário humano (HLA) do doador e é caracterizada por um infiltrado inflamatório na biópsia endomiocárdica (EMB)⁴⁹. Classificada com base na gravidade do infiltrado linfocitário e do dano aos miócitos (graus 0 a 3), é tratada, muitas vezes, com altas doses de corticosteroides. Se o paciente apresentar instabilidade hemodinâmica ou não apresentar melhora 12 a 24 horas após a administração do esteroide, devem ser utilizados anticorpos antitimócitos. Uma repetição da EMB geralmente é realizada 1 a 2 semanas após o tratamento para acompanhamento⁴⁰.

A rejeição mediada por anticorpos é observada em 10 a 20% dos pacientes e tem uma taxa de mortalidade de 8%^{51,52}. Nesse caso, os antígenos do doador e os anticorpos do receptor formam um complexo antígeno-anticorpo, ou um complexo de ataque à membrana, que resulta em lesão endotelial e vascular. Seu diagnóstico é confirmado pela presença de anticorpos circulantes específicos do doador e via EMB com evidência imunopatológica de ativação do complemento (C4d, C3d, CD68). O manejo da rejeição mediada por anticorpos inclui imunoglobulina intravenosa, plasmáfêrese, anticorpos antilinfócitos e altas doses de corticosteroides. O regime de imunossupressão de manutenção é otimizado no contexto de rejeição mediada por anticorpos, e o rituximabe pode ser usado como agente de segunda linha para reduzir o risco de rejeição recorrente⁴⁰.

Embora o EMB seja o teste de triagem padrão-ouro para rejeição, é um procedimento invasivo que apresenta riscos associados⁴⁰. O AlloMap (CareDx) é um teste de triagem não invasivo aprovado para rejeição celular aguda em pacientes de baixo risco. Usando a reação em cadeia da polimerase, esse teste mede a expressão de 20 genes e gera uma pontuação que varia de 0 a 40. Pontuações inferiores a 34 têm sido associadas a uma baixa probabilidade de rejeição moderada a grave do aloenxerto cardíaco⁵². Esse teste tem sido amplamente utilizado e auxiliado os centros de transplante a reduzir o número de EMBs necessários após o transplante cardíaco^{52,53}.

13. COMPLICAÇÕES TARDIAS PÓS-TRANSPLANTE CARDÍACO

Os resultados a longo prazo para os receptores de transplante cardíaco permanecem abaixo do ideal, com uma sobrevida média do aloenxerto cardíaco de 11 anos. As complicações pós-transplante a longo prazo incluem vasculopatia crônica do aloenxerto, risco aumentado de malignidades, infecções oportunistas e insuficiência renal⁵⁴.

13.1 VASCULOPATIA CRÔNICA DO ALOENXERTO

A vasculopatia crônica do aloenxerto é a aterosclerose acelerada dos vasos sanguíneos após o transplante cardíaco e tem uma incidência estimada de 8% no primeiro ano, 20% aos 3 anos, 30% aos 5 anos e mais de 50% aos 10 anos⁵⁴. Os fatores de risco incluem idade mais avançada do doador e do receptor, histórico de diabetes mellitus, hipertensão, incompatibilidade de tamanho corporal e incompatibilidade de HLA. Como o coração do doador é desnervado durante o transplante, os pacientes transplantados cardíacos não apresentam dor anginosa típica, mas sim apresentações clínicas atípicas, como IC, arritmias ou morte súbita cardíaca⁵⁵.

A ISHLT recomenda o uso de ultrassom intravascular em conjunto com angiografia coronária 4 a 6 semanas após o transplante, seguido de intervalos anuais ou semestrais para detectar vasculopatia crônica do aloenxerto⁵⁴. Testes não invasivos com ecocardiograma de estresse com dobutamina podem ser realizados inicialmente 6 meses após o transplante para quantificação basal do tamanho das câmaras cardíacas, pressão da artéria pulmonar e função ventricular direita e esquerda, podendo ser repetidos para prolongar o intervalo de tempo entre as triagens angiográficas. Os testes de ressonância magnética cardíaca e tomografia por emissão de pósitrons têm precisão diagnóstica para detecção precoce de vasculopatia crônica de aloenxerto. O perfil genético também emergiu como uma técnica não invasiva promissora para detectar vasculopatia crônica de aloenxerto^{55,56}.

Se a vasculopatia crônica do aloenxerto for localizada, pode-se tentar implante de stent com intervenção coronária percutânea. Se for difuso, o tratamento consiste em alterar a imunossupressão, considerando o uso de everolimus, que demonstrou reduzir a incidência de vasculopatia crônica do aloenxerto, e aumentar a dose de estatinas⁵⁷. O retransplante pode ser considerado para pacientes que desenvolvem vasculopatia crônica do aloenxerto refratária à terapia médica e intervencionista e apresentam sintomas de IC ou isquemia⁴⁰.

13.2 INFECÇÃO

A infecção é uma complicação comum no cenário agudo e crônico pós-transplante, sendo responsável por 30% de mortalidade durante o primeiro ano, seguida por um declínio para 10a 13% ao ano. As infecções predominantes durante o primeiro mês e os primeiros 6 meses são septicemia

bacteriana e infecções pulmonares, respectivamente. Uma infecção viral, especialmente o citomegalovírus (CMV), pode predispor o paciente a uma infecção bacteriana⁵⁸.

Setenta e cinco por cento dos casos de pneumonia ocorrem durante os primeiros 3 meses após o transplante, sendo a maioria dos agentes causais oportunistas (60%) e nosocomiais (25%)⁵⁸. Normalmente, vacinações preventivas contra pneumonia pneumocócica e gripe são administradas antes do transplante. Pós-transplante, deve ser iniciada terapia profilática para pneumonia por *Pneumocystis jirovecii*, vírus herpes simplex, toxoplasmose e candidíase oral. Os receptores de corações positivos para citomegalovírus – que são inerentemente negativos para citomegalovírus – também devem receber terapia antiviral profilática⁴⁰.

13.3 MALIGNIDADE

As doenças malignas são um risco após o transplante cardíaco, especificamente câncer de pele (18%) e linfoma (1,9%). Os pacientes devem consultar o dermatologista anualmente para avaliação de qualquer lesão suspeita e serem submetidos a exames de câncer apropriados à idade⁴⁰. Embora a redução da dose de esteroides no contexto de malignidade seja controversa, o uso de inibidores do sinal de proliferação, como o sirolimus, pode ser considerado⁵⁹.

13.4 DOENÇA RENAL CRÔNICA

A doença renal crônica (DRC) é comum em até 50% dos pacientes 5 anos após o transplante cardíaco, com 6% necessitando de diálise 10 anos após o procedimento⁵⁹. Os fatores de risco incluem idade avançada, sexo feminino, menor taxa de filtração glomerular (TFG) pré-transplante e uso de inotrópicos ou MCS pré-transplante⁶⁰. Os inibidores de calcineurina – um pilar da imunossupressão após o transplante cardíaco – contribuem para um risco anual de DRC progressiva e mortalidade geral 5 anos após o transplante⁵⁹.

Para prevenir a progressão, a função renal deve ser monitorada regularmente, as toxinas renais devem ser minimizadas e a dose de inibidores de calcineurina deve ser reduzida. O encaminhamento para um nefrologista deve ser considerado se a TFG cair abaixo de 30 mL/min/1,73 m² ou em casos de proteinúria significativa (>500 mg/d). O controle rigoroso da glicose e da pressão arterial ajuda a retardar a progressão da DRC. A hemoglobina deve ser medida uma vez por ano em todos os receptores de transplante cardíaco com DRC, com o objetivo de manter níveis de 11 a 13 g/dL⁴⁰.

Como os inibidores de calcineurina têm um efeito significativo na doença renal progressiva, um ensaio clínico randomizado avaliou se a substituição do everolimus por um inibidor de calcineurina 7 a 11 semanas após o transplante cardíaco afetava a função renal. O estudo observou um efeito protetor na TFG medida 12 e 36 meses após o transplante no grupo que mudou de inibidor de calcineurina para everolimus enquanto mantinha

outra imunossupressão com ácido micofenólico e corticosteroides. No entanto, esse grupo também apresentou taxas mais elevadas de episódios de rejeição aguda, comprovados por biópsia e eventos adversos graves 36 meses após o transplante⁶¹.

13.5 OUTRAS COMPLICAÇÕES RELACIONADAS AOS ESTEROIDES

Os corticosteroides são um dos pilares da imunossupressão após o transplante cardíaco e estão associados a uma série de comorbidades relacionadas aos esteroides, incluindo doenças ósseas, diabetes, hipertensão e hiperlipidemia. A doença óssea induzida por esteroides é prevalente em 25 a 50% dos pacientes pós-transplante cardíaco e está relacionada a um aumento de 10% a 36% na incidência de fraturas⁶². Todos os receptores de transplante cardíaco devem ser examinados para doenças ósseas preexistentes antes do transplante e devem ser prescritos suplementos de cálcio e vitamina D para manter os níveis de vitamina D superiores a 30 ng/mL⁴⁰.

A ISHLT recomenda tomar bifosfonatos para minimizar a reabsorção óssea⁴⁰. Embora a diabetes induzida por esteroides possa ser prevalente em 23% dos pacientes durante o primeiro ano após o transplante cardíaco, a retirada precoce dos esteroides após o transplante pode resultar em redução da prevalência de diabetes posteriormente. A retirada dos esteroides pode ser alcançada em 50 a 80% dos pacientes sem aumento na mortalidade relacionada à rejeição⁶³. Além disso, os pacientes desmamados de esteroides e aqueles que são mantidos em terapia de manutenção com corticosteroides em baixas doses podem ter uma prevalência diminuída de comorbidades, assim como uma redução da incidência e progressão da vasculopatia do aloenxerto cardíaco^{63,64}.

REFERÊNCIAS

1. Ponikowski P, Anker SD, AlHabib KF , et al. Heart failure: preventing disease and death worldwide. *ESC Heart Fail.* 2014;1(1):4-25.
2. Cook C, Cole G, Asaria P, Jabbour R, Francis DP. The annual global economic burden of heart failure. *Int J Cardiol.* 2014;171(3):368-376.
3. 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(2):339-347.
4. Abouezzeddine OF, Redfield MM. Who has advanced heart failure?: definition and epidemiology. *Congest Heart Fail Greenwich Conn.* 2011;17(4):160-168.
5. Rose EA, Gelijns AC, Moskowitz AJ , et al. Long-term use of a left ventricular assist device for end-stage heart failure. *N Engl J Med.* 2001;345(20):1435-1443.
6. Khush KK, Cherikh WS, Chambers DC , et al. 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 Off Publ Int Soc Heart Transplant*. 2019;38(10):1056-1066.

7. Stolf NAG. History of heart transplantation: a hard and glorious journey. *Braz J Cardiovasc Surg*. 2017;32(5):423-427.

8. operation. Barnard CN. The A human cardiac transplant: an interim report of a successful operation performed at Groote Schuur Hospital, Cape Town. *South Afr Med J Suid-Afr Tydskr Vir Geneeskde*. 1967;41(48):1271-1274.

9. DiBardino DJ. The history and development of cardiac transplantation. *Tex Heart Inst J*. 1999;26(3):198-205.

10. Calne RY, White DJ, Rolles K, Smith DP, Herbertson BM. Prolonged survival of pig orthotopic heart grafts treated with cyclosporin A. *Lancet Lond Engl*. 1978;1(8075):1183-1185.

11. Colvin M, Smith JM, Hadley N, et al. OPTN/SRTR 2016 annual data report: heart. *Am J Transplant*. 2018;18(1):291-362.

12. Lund LH, Edwards LB, Kucheryavaya AY, et al; International Society of Heart and Lung Transplantation. The Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: thirty-first official adult heart transplant report—2014; focus theme: retransplantation. *J Heart Lung Transplant*. 2014;33(10):996-1008.

13. Alraies MC, Eckman P. Adult heart transplant: indications and outcomes. *J Thorac Dis*. 2014;6(8):1120-1128.

14. Jessup M, Abraham WT, Casey DE, et al. 2009 focused update: ACCF/AHA guidelines for the diagnosis and management of heart failure in adults: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines: developed in collaboration with the International Society for Heart and Lung Transplantation. *Circulation*. 2009;119(14):1977-2016.

15. Mancini D, Lietz K. Selection of cardiac transplantation candidates in 2010. *Circulation*. 2010;122(2):173-183.

16. United Network for Organ Sharing. Disponível em: unos.org.

17. Nwakanma LU, Williams JA, Weiss ES, Russell SD, Baumgartner WA, Conte JV. Influence of pretransplant panel-reactive antibody on outcomes in 8,160 heart transplant recipients in recent era. *Ann Thorac Surg*. 2007;84(5):1556-1562.

18. Copeland J, Copeland H. Heterotopic heart transplantation: technical considerations. *Oper Tech Thorac Cardiovasc Surg*. 2016;21(3):269-280.

19. Cooper DK. Christiaan Barnard and his contributions to heart transplantation. *J Heart Lung Transplant Off Publ Int Soc Heart Transplant*. 2001;20(6):599-610.

20. Kadner A, Chen RH, Adams DH. Heterotopic heart transplantation: experimental development and clinical experience. *Eur J Cardio-Thorac Surg Off J Eur Assoc Cardio-Thorac Surg*. 2000;17(4):474-481.

21. Stehlik J, Kobashigawa J, Hunt SA, Reichenspurner H, Kirklin JK. Honoring 50 years of clinical heart transplantation in circulation: in-depth state-of-the-art review. *Circulation*. 2018;137(1):71- 87.
22. Smith JD, Stowell JT, Martínez-Jiménez S, et al. Evaluation after orthotopic heart transplant: what the radiologist should know. *RadioGraphics*. 2019;39(2):321-343.
23. Davies RR, Russo MJ, Morgan JA, Sorabella RA, Naka Y, Chen JM. Standard versus bicaval techniques for orthotopic heart transplantation: an analysis of the United Network for Organ Sharing database. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2010;140(3):700- 708, 708.e1-2.
24. Sievers HH, Weyand M, Kraatz EG, Bernhard A. An alternative technique for orthotopic cardiac transplantation, with preservation of the normal anatomy of the right atrium. *Thorac Cardiovasc Surg*. 1991;39(2):70-72.
25. Russo MJ, Chen JM, Sorabella RA, et al. The effect of ischemic time on survival after heart transplantation varies by donor age: an analysis of the United Network for Organ Sharing database. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2007;133(2):554-559.
26. Koushal V, Sharma R, Kumar A. Impact of green corridors in organ donation: a single-center experience. *Indian J Transplant*. 2018;12(2):110.
27. Messer S, Ardehali A, Tsui S. Normothermic donor heart perfusion: current clinical experience and the future. *Transpl Int*. 2015;28(6):634-642.
28. Ardehali A, Esmailian F, Deng M, et al. Ex-vivo perfusion of donor hearts for human heart transplantation (PROCEED II): a prospective, open-label, multicentre, randomised non-inferiority trial. *Lancet Lond Engl*. 2015;385(9987):2577-2584.
29. Dhital KK, Iyer A, Connellan M, et al. Adult heart transplantation with distant procurement and ex-vivo preservation of donor hearts after circulatory death: a case series. *Lancet Lond Engl*. 2015;385(9987):2585-2591.
30. Messer SJ, Axell RG, Colah S, et al. Functional assessment and transplantation of the donor heart after circulatory death. *J Heart Lung Transplant Off Publ Int Soc Heart Transplant*. 2016;35(12):1443-1452.
31. Hunt SA, Abraham WT, Chin MH, et al. 2009 Focused update incorporated into the ACC/AHA 2005 Guidelines for the Diagnosis and Management of Heart Failure in Adults A Report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines Developed in Collaboration with the International Society for Heart and Lung Transplantation. *J Am Coll Cardiol*. 2009;53(15):e1-e90.
32. Hunt SA, Abraham WT, Chin MH , et al. ACC/AHA 2005 guideline update for the diagnosis and management of chronic heart failure in the adult: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Update the 2001 Guidelines for the Evaluation and Management of Heart Failure): developed in collaboration with the American College of Chest Physicians and the International Society for Heart and Lung Transplantation: endorsed by the Heart Rhythm Society. *Circulation*. 2005;112(12):e154-235.

33. STS Intermacs Database. STS Natural Database. The University of Alabama at Birmingham. Disponível em: <https://www.uab.edu/medicine/intermacs/>.
34. Mehra MR, Canter CE, Hannan MM, et al. The 2016 International Society for Heart Lung Transplantation listing criteria for heart transplantation: a 10-year update. *J Heart Lung Transplant Off Publ Int Soc Heart Transplant*. 2016;35(1):1-23.
35. Mancini D, Lietz K. Selection of cardiac transplantation candidates in 2010. *Circulation*. 2010;122(2):173-183.
36. Butler J, Khadim G, Paul KM, et al. Selection of patients for heart transplantation in the current era of heart failure therapy. *J Am Coll Cardiol*. 2004;43(5):787-793.
37. Kobashigawa J, ed. *Clinical guide to heart transplantation*. Springer International Publishing; 2017.
38. Cole RM, Kobashigawa JA. Desensitization strategies pre- and post-cardiac transplantation. *Curr Treat Options Cardiovasc Med*. 2016;18(2):8.
39. Kobashigawa J, Colvin M, Potena L, et al. The management of antibodies in heart transplantation: an ISHLT consensus document. *J Heart Lung Transplant Off Publ Int Soc Heart Transplant*. 2018;37(5):537-547.
40. Costanzo MR, Dipchand A, Starling R, et al. The International Society of Heart and Lung Transplantation Guidelines for the care of heart transplant recipients. *J Heart Lung Transplant Off Publ Int Soc Heart Transplant*. 2010;29(8):914-956.
41. Kobashigawa J, Zuckermann A, Macdonald P, et al; Consensus Conference participants. Report from a consensus conference on primary graft dysfunction after cardiac transplantation. *J Heart Lung Transplant*. 2014;33(4):327-340.
42. McCartney SL, Patel C, Del Rio JM. Long-term outcomes and management of the heart transplant recipient. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol*. 2017;31(2):237-248.
43. Kaul TK, Fields BL. Postoperative acute refractory right ventricular failure: incidence, pathogenesis, management and prognosis. *Cardiovasc Surg*. 2000;8(1):1-9.
44. Haddad F, Couture P, Tousignant C, Denault AY. The right ventricle in cardiac surgery, a perioperative perspective: II. Pathophysiology, clinical importance, and management. *Anesth Analg*. 2009;108(2):422-433.
45. Leeman M, Van Cutsem M, Vachiéry JL, Antoine M, Leclerc JL. Determinants of right ventricular failure after heart transplantation. *Acta Cardiol*. 1996;51(5):441-449.
46. Awad M, Czer LS, Hou M, et al. Early denervation and later reinnervation of the heart following cardiac transplantation: a review. *J Am Heart Assoc*. 2016;5(11).
47. Birati EY, Rame JE. Post-heart transplant complications. *Crit Care Clin*. 2014;30(3):629-637.

48. Kim HJ, Jung SH, Kim JJ, et al. Early postoperative complications after heart transplantation in adult recipients: Asan Medical Center experience. *Korean J Thorac Cardiovasc Surg.* 2013;46(6):426-432.
49. Chang DH, Kittleson MM, Kobashigawa JA. Immunosuppression following heart transplantation: prospects and challenges. *Immunotherapy.* 2014;6(2):181-194.
50. Kobashigawa JA, Patel JK, Kittleson MM, et al. The long-term outcome of treated sensitized patients who undergo heart transplantation. *Clin Transplant.* 2011; 25(1):E61-67.
51. Lund LH, Edwards LB, Kucheryavaya AY, et al. The Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: thirty-second official adult lung and heart-lung transplantation report—2015; focus theme: early graft failure. *J Heart Lung Transplant.* 2015;34(10):1244-1254.
52. Deng MC, Eisen HJ, Mehra MR, et al. Noninvasive discrimination of rejection in cardiac allograft recipients using gene expression profiling. *AmJ Transplant.* 2006;6(1):150-160.
53. Hullin R. Heart transplantation: current practice and outlook to the future. *SwissMedWkly.* 2014;144:w13977.
54. Stehlik J, Edwards LB, Kucheryavaya AY, et al. The Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: twenty-seventh official adult heart transplant report—2010. *J Heart Lung Transplant.* 2010;29(10):1089-1193.
55. Ramzy D, Rao V, Brahm J, Miriuka S, Delgado D, Ross HJ. Cardiac allograft vasculopathy: a review. *Can J Surg.* 2005;48(4):319-327.
56. Schmauss D, Weis M. Cardiac allograft vasculopathy: recent developments. *Circulation.* 2008;117(16):2131-2141.
57. Andreassen AK, Andersson B, Gustafsson F, et al; SCHEDULE investigators. Everolimus initiation with early calcineurin inhibitor withdrawal in De Novo heart transplant recipients: three-year results from the randomized SCHEDULE study. *Am J Transplant.* 2016;16(4):1238-1247.
58. Cisneros JM, Muñoz P, Torre-Cisneros J, et al. Pneumonia after heart transplantation: a multi-institutional study. *Spanish Transplantation Infection Study Group. Clin Infect Dis.* 1998;27(2):324-331.
59. Alba Ac, Bain E, Ng N, et al. Complications after heart transplantation: hope for the best, but prepare for the worst. *Int J Transplant Res Med.* 2016;2(2):1-11.
60. Lachance K, White M, de Denuis S. Risk factors for chronic renal insufficiency following cardiac transplantation. *Ann Transplant.* 2015;20:576-587.
61. Andreassen AK, Andersson B, Gustafsson F, et al; SCHEDULE Investigators. Everolimus initiation and early calcineurin inhibitor withdrawal in heart transplant recipients: a randomized trial. *AmJ Transplant.* 2014;14(8):1828-1838.

62. Cohen A, Sambrook P, Shane E. Management of bone loss after organ transplantation. *J Bone Miner Res.* 2004;19(12):1919-1932.
63. Baraldo M, Gregoraci G, Livi U. Steroid-free and steroid withdrawal protocols in heart transplantation: the review of literature. *Transpl Int.* 2014;27(6):515-529.
64. Caforio AL, Tona F, Fortina AB, et al. Immune and nonimmune predictors of cardiac allograft vasculopathy onset and severity: multivariate risk factor analysis and role of immunosuppression. *AmJ Transplant.* 2004;4(6):962-970.

CAPÍTULO 32

A RELAÇÃO ESTABELECIDADA ENTRE OS DISTÚRBIOS DO SONO E A INCIDÊNCIA DE DOENÇAS CARDIOVASCULARES

Carla Alejandra Dávila Caballero;
Eveline Teixeira Tenório de Lima;
Anderson Mendes Teles;
Viviane Soares Damascena dos Santos;
Ailton Xavier da Silva Júnior;
Caio Manlio Paes Serodio;
Edson Magno de Macedo Júnior;
Leopoldinne Cabral Gonçalves de Oliveira;
Paulo César Louzada de Almeida;
Maria Célia Gonçalves;
Leandro Belmiro Martins;
Luan Cavalcante Marques;
Gelton Fonteles;
Ricardo André Silva Sousa;
Filipe Leite Curty Marques.

RESUMO

A relação entre distúrbios do sono e doenças cardiovasculares tem sido objeto de crescente atenção na comunidade científica. Estudos epidemiológicos e clínicos sugerem uma conexão significativa entre a qualidade do sono e a saúde cardiovascular, apontando que distúrbios do sono, como a apneia obstrutiva do sono (AOS), a insônia e o sono fragmentado, estão associados a um aumento do risco de desenvolver doenças cardiovasculares, incluindo hipertensão, insuficiência cardíaca, arritmias e acidente vascular cerebral. A apneia obstrutiva do sono é um dos distúrbios mais bem estudados nessa relação. Caracteriza-se por episódios repetidos de obstrução das vias aéreas durante o sono, resultando em hipóxia intermitente e despertares frequentes. Esses episódios de hipóxia e a consequente ativação do sistema nervoso simpático aumentam a pressão arterial e a frequência cardíaca, contribuindo para a hipertensão resistente ao tratamento, que é um importante fator de risco para doenças cardiovasculares. Além disso, a AOS tem sido associada a uma maior incidência de arritmias, incluindo fibrilação atrial. A insônia, caracterizada pela dificuldade em iniciar ou manter o sono, também tem implicações

cardiovasculares. A privação crônica de sono pode levar a uma resposta inflamatória sistêmica e à ativação do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal, resultando em aumento dos níveis de cortisol. Esses mecanismos podem promover aterosclerose e disfunção endotelial, fatores críticos no desenvolvimento de doenças cardiovasculares. O sono fragmentado, frequentemente resultante de distúrbios como a síndrome das pernas inquietas, também está associado a riscos cardiovasculares. A interrupção repetida do sono pode levar a variações na frequência cardíaca e na pressão arterial, aumentando o estresse cardiovascular. A qualidade do sono, portanto, desempenha um papel crucial na saúde cardiovascular. A identificação e o tratamento eficazes dos distúrbios do sono são essenciais não apenas para melhorar a qualidade de vida dos pacientes, mas também para reduzir o risco de doenças cardiovasculares.

Palavras-chave: Distúrbios do sono. Insônia. Privação de sono. Qualidade do sono. Doenças cardiovasculares

1. INTRODUÇÃO

Para que a manutenção e o equilíbrio do corpo humano como um todo – incluindo cada órgão e sistema – sejam mantidos é essencial que o indivíduo tenha um sono regular. O aumento dos riscos cardiovasculares e a degradação do funcionamento do corpo humano estão ligados a distúrbios do sono, incluindo insônia, distúrbios respiratórios do sono, sono fragmentado e privação de sono. Embora o sono desempenhe um papel essencial na preservação e melhoria da saúde física e mental, muitas pessoas não dormem o suficiente ou têm distúrbios do sono¹.

Dormir de forma adequada exerce efeitos positivos no equilíbrio hormonal, na imunidade, na saúde reprodutiva, na saúde mental, na cognição, na consolidação da memória e na saúde cardiovascular. Os distúrbios do sono incluem insônia, apneia do sono e distúrbios do ritmo circadiano, além de perturbações do sono causadas por escolhas de estilo de vida, fatores ambientais ou outras condições médicas, que podem causar morbidade significativa. Essas doenças também podem ampliar problemas mentais e fisiológicos já existentes².

O aumento do gasto energético é causado por alterações no padrão circadiano de expressão de uma variedade de genes metabólicos no fígado, músculo esquelético e tecido adiposo³. Um componente fundamental da saúde física e mental é dormir o suficiente. A curta duração ou a má qualidade do sono são os principais contribuintes para o problema generalizado do déficit de sono na vida contemporânea. Algumas das causas do sono inadequado incluem ocupação, demandas sociais, problemas psicológicos, distúrbios físicos e distúrbios do sono⁴. Para manter um estilo de vida saudável, a sincronização entre a vigília e o sono deve ser equilibrada, sendo a demanda natural de sono e o ritmo circadiano os alicerces do sono ideal. A

interrupção de um ou de ambos pode levar à disfunção diurna, ao sono não restaurador e/ou à diminuição da sensação de bem-estar⁵.

Apesar de serem mais comuns na população em geral, os distúrbios do sono-vigília do ritmo circadiano são menos conhecidos na comunidade médica do que outros distúrbios do sono, como apneia do sono, insônia e narcolepsia. Esses distúrbios incluem distúrbio irregular do ritmo sono-vigília, distúrbio retardado da fase do sono, distúrbio avançado da fase do sono, distúrbio do jet lag e distúrbio sono-vigília fora de 24 horas⁵. Além de diminuir a qualidade de vida, as dificuldades de sono têm sido associadas a uma série de problemas médicos que são prejudiciais à saúde. Estudos relacionaram distúrbios do sono a maiores taxas de fatores de risco cardiovasculares, de desfechos vasculares e de mortalidade vascular. Porém, a maioria deles se concentrou nos perigos dos distúrbios respiratórios durante o sono, prestando pouca atenção aos sintomas subjetivos do sono, como a qualidade do sono⁶.

A redução da quantidade e/ou qualidade do sono têm sido associadas ao aumento da atividade do sistema nervoso simpático, relacionado a fatores de risco de doenças cardiovasculares (DCV), como hipertensão e diabetes⁷. Após ajuste para variáveis de risco socioeconômico e demográfico e comorbidades, estudos epidemiológicos revelaram que a curta duração do sono está associada a um aumento na prevalência de distúrbios cardiovasculares, incluindo doença arterial coronariana (DAC), hipertensão, arritmias, diabetes e obesidade⁸.

2. FISILOGIA E PATOLOGIA DO SONO

O sono é uma das características comportamentais mais importantes de humanos e animais, o que os força a passar uma proporção significativa da vida em um estado onde as reações a estímulos ambientais são inibidas e durante o qual processos cognitivos importantes são desenvolvidos. Embora ainda existam muitos aspectos a serem definidos, especialmente no que se refere ao significado e à função do sono, pesquisas no campo da neurofisiologia nos últimos 30 anos permitiram esclarecer alguns conceitos fundamentais, como o ciclo sono-vigília e os ritmos circadianos⁹.

Conforme mencionado, o sono é um estado reversível de interrupção das interações motoras com o ambiente e está presente em muitas espécies animais, mesmo em organismos simples, como as leveduras. É dividido em sono de movimento rápido dos olhos (REM), contrastado com o sono não-REM, onde essa característica oculográfica não ocorre. Essa definição descritiva está associada à presença/ausência de uma série de funções fisiológicas que caracterizam o sono REM e o sono não REM⁹.

Além dos movimentos oculares conhecidos, no sono REM ocorre uma marcada atonia muscular dos músculos antigravitacionais que poupa o diafragma. O sono não REM, que representa cerca de 80% do tempo total de sono, é ainda dividido em 4 categorias, de acordo com a primeira classificação de Rechtschaffen & Kales, reduzida a 3 (N1, N2 e N3) em 2007, após uma reavaliação pela American Academy of Sleep Medicine (AASM).

Durante o sono não REM, o cérebro trabalha em um modo de baixo consumo, que é visível no nível eletroencefalográfico por meio de ondas lentas e amplas. A frequência cardíaca, a frequência respiratória e a pressão arterial (PA) diminuem em valores absolutos e se tornam menos variáveis¹⁰.

A alternância do sono REM e não REM ocorre várias vezes (em média 4–5) durante a noite em intervalos de cerca de 90 a 120 min. O estágio N3 do sono não REM é mais significativo na primeira parte do sono, enquanto o sono REM na segunda parte. A alternância entre dormir e acordar faz parte de um processo mais complexo chamado ritmo circadiano. O ritmo circadiano é definido como um processo endógeno que pode ocorrer até mesmo independentemente da variação das características ambientais. Ao mesmo tempo, é um processo que é capaz de se adaptar aos estímulos ambientais, mantendo sua própria periodicidade¹⁰.

A capacidade de uma célula ou organismo complexo de controlar o tempo é ocasionada por uma série de mecanismos moleculares, descobertos por Jeffrey C. Hall, Michael Rosbash e Michael W. Young, ganhadores do Prêmio Nobel em 2017, após vários estudos sobre *Drosophila melanogaster*. A presença desses mecanismos moleculares – capazes de estabelecer o ritmo circadiano universalmente nas diferentes células e tecidos de um organismo – representa um risco de falta de sincronização. Esse risco é reduzido pela presença de uma organização hierárquica de células capaz de manter um ritmo circadiano, no topo da qual está o núcleo supraquiasmático (SCN) no hipotálamo¹⁰.

Localizado em uma área estratégica que fica perto do quiasma óptico, o SCN pode receber estímulos ópticos de um dos fatores externos mais importantes (Zeitgeber, do alemão, “doador do tempo”), responsável por sincronizar o relógio biológico, ou seja, a luz. A capacidade de o SCN de coordenar o relógio biológico de um organismo foi confirmada em experimentos onde, ao dispersar os neurônios individuais do SCN em cultura, foram observados os ritmos moleculares de cada neurônio, que, no entanto, estavam descompassados entre si¹¹.

No núcleo SCN intacto, por outro lado, foi observada uma coordenação precisa dos neurônios por meio das terminações sinápticas, que utilizam vários neurotransmissores, incluindo o ácido gama-aminobutírico (GABA), permitindo uma saída comum e sincronizada. A atividade do núcleo do SCN caracteriza uma grande variedade de células e tecidos, começando pelo núcleo paraventricular (PVN) do hipotálamo, sobre o qual exerce uma ação inibitória condicionando a atividade do sistema endócrino e do sistema nervoso autônomo, principalmente na produção de melatonina. Como a atividade do SCN depende de estímulos luminosos, um aumento na sua atividade durante a exposição à luz pode reduzir a produção de melatonina pela glândula pineal¹².

Produzida pela glândula pineal durante à noite, a melatonina é um neuro-hormônio fundamental para a sincronização do relógio biológico, atingindo concentrações máximas no sangue entre 2h e 4h da manhã e

diminuindo gradualmente conforme a manhã se aproxima¹². Os neurônios localizados no tronco encefálico também estão envolvidos na regulação circadiana da atividade simpática e vagal e na modulação relativa pelo sistema nervoso autônomo do sistema cardiovascular entre o dia e a noite¹³.

Os distúrbios do sono, por sua vez, podem ser agrupados de acordo com diferentes classificações, sendo a Classificação Internacional de Distúrbios do Sono (ICSD), produzida pela AASM, uma das mais utilizadas. Essa classificação divide os distúrbios do sono nas seguintes categorias¹⁴:

- 1) Insônia;
- 2) Distúrbios respiratórios relacionados ao sono;
- 3) Distúrbios centrais de hipersonolência;
- 4) Distúrbios do ritmo circadiano do sono-vigília;
- 5) Parassonias;
- 6) Distúrbios do movimento relacionados ao sono.

O primeiro grupo inclui a insônia, que é definida como um transtorno caracterizado pela dificuldade em adormecer ou permanecer dormindo, ou pelo sono não restaurador. Esse transtorno afeta a sensação subjetiva de bem-estar, causando até mesmo alterações psíquicas, cognitivas e somáticas diurnas¹⁴. O sono não restaurador é frequentemente relatado na prática clínica e na população em geral. Está associado a outros distúrbios, sendo os transtornos mentais a ligação mais conhecida e descrita na literatura científica¹⁵.

Foi demonstrado que a insônia é capaz de prever o início de um episódio depressivo, ansiedade, abuso de álcool ou psicose e representa um risco para o desenvolvimento de ideação e comportamento suicida¹⁵. A insônia também está associada a alta morbidade e mortalidade cardiovascular, especialmente quando acompanhada por uma curta duração de sono¹⁶. Uma possível explicação para isso poderia ser o perfil alterado da pressão arterial ao longo de 24 horas de pacientes sem sono com redução do descenso e hipertensão noturna¹⁷.

O segundo grupo abrange todos os distúrbios respiratórios que ocorrem durante o sono, sendo o mais prevalente a síndrome da síndrome da apneia obstrutiva do sono (SAOS) (SAOS). A SAOS é determinada por uma interrupção transitória, mas repetida, da respiração durante o sono. Esse fenômeno causa uma alteração qualitativa no repouso noturno, o que pode levar a sintomas durante a vigília, como sonolência diurna excessiva e fadiga¹⁴.

Conforme mencionado, o sono induz um estado de relaxamento muscular geral, principalmente no estágio REM. A perda do tônus muscular pode fazer com que as paredes superiores das vias aéreas (hipofaringe) se estreitem e comecem a vibrar, produzindo assim o conhecido fenômeno do ronco. Em condições extremas, pode ocorrer um colapso real das paredes, ou mesmo a obstrução completa das vias aéreas. Nesse caso, o cérebro

interrompe brevemente o sono ao acordar. Isso leva à recuperação do tônus muscular adequado, interrompendo o fenômeno da apneia¹⁴.

Pacientes que sofrem de apneia obstrutiva do sono (AOS), no entanto, podem não estar cientes dos muitos despertares associados à apneia, pois às vezes a vigília e o sono mais leve não são tão intensos ou prolongados que o indivíduo atinja um estado de consciência. Porém, ao acordar pela manhã, é possível sentir a sensação de não ter tido uma noite de sono tranquila e sintomas como sonolência excessiva, fadiga ou dor de cabeça, características de má qualidade do sono¹⁴. Vários estudos observaram a associação entre hipertensão e SAOS, tanto fisiopatológica – com aumentos transitórios da pressão devido ao aumento do tônus simpático durante eventos obstrutivos – quanto do ponto de vista epidemiológico¹⁸.

Além da apneia obstrutiva, a apneia central também é encontrada em pacientes com doenças cardiovasculares, como insuficiência cardíaca. Na apneia central não ocorre obstrução nas vias aéreas superiores, mas sim pausas na respiração devido à falta de movimentos inspiratórios do tórax ou abdominais. As causas desse distúrbio são variadas e podem ser encontradas no mecanismo de controle respiratório no sistema nervoso central (SNC). A estimulação respiratória dos principais músculos envolvidos na respiração, como o diafragma, depende de vários estímulos, incluindo aferentes nervosos originados em quimiorreceptores¹⁴.

A respiração instável – que predispõe à hiperventilação e cai na PaCO₂ abaixo do limiar apneico – resulta em uma redução na saída para os músculos respiratórios e, portanto, na apneia central. Muitos dos distúrbios respiratórios do sono resultam em hipersonia diurna, devido ao sono perturbado por apneia e outros eventos respiratórios. Existem outros distúrbios do sono que são caracterizados por hipersonia diurna não secundária a interrupções funcionais significativas do sono. Esse é o caso das hipersonias primárias, que incluem a narcolepsia – uma patologia caracterizada por sonolência diurna excessiva, frequentemente experimentada como ataques de sono involuntários recorrentes – que ocorrem durante o dia. É causada por uma incapacidade do cérebro de regular o ciclo sono-vigília de forma fisiológica¹⁴.

Em pacientes com narcolepsia, há um surgimento rápido e atípico do sono REM, nos 15–20 minutos que decorrem após adormecer, e uma intrusão do sono REM durante o dia. A narcolepsia afeta em média 1 em 2000 pessoas e é caracterizada, além da sonolência diurna, por três sintomas principais causados pela intrusão do sono REM durante a vigília: cataplexia, um episódio repentino, breve e reversível de fraqueza muscular que ocorre em conjunto com estímulos emocionais; paralisia do sono, uma experiência que ocorre durante o sono, durante a qual o sujeito repentinamente se sente incapaz de se mover ou falar e alucinações hipnagógicas ou hipnopômicas – experiências oníricas vívidas que ocorrem ao adormecer ou acordar, respectivamente¹⁴.

A classificação do ICSD também inclui distúrbios do ritmo circadiano que resultam da falta de sincronização entre os ciclos de sono-vigília e os horários impostos pelas necessidades sociais, resultando em fadiga, baixo desempenho no trabalho e na escola e distúrbios do sono, principalmente dificuldade em adormecer ou acordar nos horários desejados¹⁴.

Os distúrbios do ritmo circadiano incluem: a síndrome da fase de sono atrasada, na qual os indivíduos tendem a adormecer entre 3h e 6h e acordar entre 12h e 15h; o distúrbio da fase de sono avançada – nesses indivíduos, há uma tendência a adormecer e acordar mais cedo em comparação ao ambiente convencional; o distúrbio do jet-lag, em indivíduos que viajam por pelo menos dois fusos horários diferentes; e o distúrbio do sono devido ao trabalho em turnos, frequente em trabalhadores com turnos que alternam entre dia e noite¹⁴.

As parassonias, por sua vez, representam um grupo amplo e heterogêneo de distúrbios do sono que consistem em comportamentos anômalos e involuntários durante o sono, às vezes visando atingir um objetivo. Eles são divididos em parassonias do sono não REM, como sonambulismo e terrores noturnos, e parassonias do sono REM, como transtorno de comportamento do sono REM, caracterizado pela perda da paralisia muscular fisiológica durante o sono REM¹⁴.

Durante os episódios, os pacientes apresentam atividade motora excessiva, caracterizada por comportamentos bruscos (como gritar, socar e chutar), em relação ao conteúdo de seus sonhos. Essa doença pode estar associada em 40% dos casos a algumas doenças neurodegenerativas, como a doença de Parkinson, atrofia multissistêmica e algumas formas de demência¹⁴.

Por fim, os distúrbios do movimento do sono são caracterizados pelo aparecimento de movimentos simples e repetitivos que perturbam o sono e seu início. A síndrome das pernas inquietas (SPI) é comum e se manifesta com uma sensação de inquietação nos membros inferiores em repouso, tipicamente à noite, o que induz o sujeito a movimentar as pernas e a caminhar, comprometendo o adormecimento e a continuidade do sono¹⁴.

Normalmente, ocorre por meio de movimentos rítmicos dos membros durante o sono, que perturbam o sono e estão associados a microdespertares, além de aumentos transitórios da frequência cardíaca e da pressão arterial durante o sono¹⁴. Dado o impacto dos movimentos periódicos dos membros inferiores na pressão arterial noturna, a SPI tem sido associada ao desenvolvimento de doenças cardiovasculares¹⁹.

3. DISTÚRBIOS DO SONO E IMPACTOS NA SAÚDE

No passado, os distúrbios do sono sempre foram considerados uma comorbidade da depressão. Raramente eram tratados, pois, muitas vezes, se acreditava que as interrupções do sono desapareceriam como um sintoma acompanhante do tratamento da depressão. No entanto, evidências recentes sugerem que os problemas do sono vêm antes da depressão²⁰.

Vários distúrbios do sono, incluindo insônia, síndrome das pernas inquietas e apneia do sono, têm sido associados a problemas cardiovasculares. A duração do sono é frequentemente utilizada na prática clínica e na pesquisa, por ser simples de usar e ser aplicada a uma grande população. Porém, as inadequações da duração do sono autorrelatadas foram evidenciadas pela crescente acessibilidade da tecnologia moderna que ajuda a melhorar as avaliações do sono²¹.

O sono é um componente crucial na promoção da saúde. De acordo com pesquisas realizadas nos últimos 10 anos, as perturbações do sono têm um impacto significativo no início e na progressão de muitas doenças graves, incluindo o câncer e as doenças cardiovasculares, assim como na prevalência da depressão. Estudos têm se concentrado cada vez mais na compreensão dos mecanismos biológicos subjacentes a esses efeitos²².

4. DISTÚRBIOS DO SONO E DOENÇAS CARDIOVASCULARES

Durante muitos anos, o papel do sono na fisiopatologia humana tem sido objeto de atenção quase exclusivo de psicólogos e especialistas em neurociência, mas recentemente o conceito de sono como um processo restaurador se estabeleceu, se estendendo às funções fisiológicas do corpo. A ligação entre duração anormal do sono e doenças já havia sido hipotetizada por Hipócrates, que observou que tanto o sono quanto a insônia, quando imoderados, são ruins. O ritmo da vida moderna causou uma mudança significativa na duração e na qualidade do sono em comparação ao passado, com um aumento na proporção de pessoas que afirmam dormir menos de 7h por dia nos últimos anos^{23,24}.

Particularmente, a insônia – o distúrbio do sono mais prevalente, observado em cerca de um terço das pessoas na população geral na Europa – tem sido associada a uma série de condições patológicas. Ao longo do tempo, evidências crescentes apoiam uma relação significativa entre distúrbios do sono e doenças metabólicas e cardiovasculares^{23,24}.

4.1 Duração do sono e fatores de risco cardiovascular

Definida como menos de 6 ou 7h por dia de sono, o sono de curta duração está associado a uma maior prevalência de obesidade. Os resultados de alguns estudos longitudinais também parecem apoiar a relação entre o sono de curta duração e a obesidade incidente, com um aumento no risco de 55%. A correlação parece particularmente evidente quando a duração do sono cai abaixo de 4 h. Estudos de caso indicam que pessoas com o sono de curta duração tendem a fazer mais lanches entre as refeições, têm hábitos alimentares mais irregulares, consomem mais calorias e gordura²⁴.

Mesmo aqueles que dormem muito frequentemente são mais obesos e tendem a consumir mais calorias e menos alimentos saudáveis. A relação entre anormalidades na duração do sono e consumo de energia é uma área mais complexa e menos pesquisada, embora o papel de uma alteração na

relação entre ingestão de energia e consumo de calorias em indivíduos o sono de curta duração e os que dormem demais pareça evidente²⁴.

Anormalidades na duração do sono também estão associadas a uma maior prevalência de diabetes mellitus tipo 2 (DM2). Uma meta-análise que incluiu mais de 10.000 indivíduos mostrou um risco significativo de desenvolver diabetes naqueles que dormem menos de 5 a 6 h ou mais de 8 a 9 h por noite, com um risco relativo de desenvolver diabetes de 1,28 e 1,48, respectivamente, durante um acompanhamento médio de aproximadamente 10 anos²⁵.

Alguns estudos também relataram uma relação entre curta duração do sono e hipertensão arterial, mas os dados são bastante heterogêneos. Dados de uma meta-análise indicam uma relação em forma de U em estudos transversais, com um risco aumentado de hipertensão tanto para aqueles com duração de sono reduzida quanto para aqueles com duração de sono aumentada. Em estudos longitudinais, porém, há uma relação significativa com hipertensão arterial para indivíduos com curta duração de sono, mas não para os que dormem demais²⁶.

Essa relação parece ser mais evidente em idades mais jovens: uma análise dos dados disponíveis mostrou um aumento no risco de hipertensão arterial de 51% entre adolescentes com curta duração de sono, na ausência de associações significativas com longa duração de sono²⁷.

4.2 Duração do sono e doença cardiovascular evidente

A associação entre duração do sono e obesidade, anormalidades metabólicas e hipertensão arterial também é válida para uma relação com doenças cardiovasculares evidentes, que foi descrita em vários estudos, embora com uma pequena heterogeneidade nos resultados. Uma análise transversal realizada em 32.152 indivíduos do National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) mostrou uma associação significativa entre duração do sono e doenças cardiovasculares e, particularmente, em pacientes com curta duração do sono, uma maior prevalência de indivíduos com história clínica de acidente vascular cerebral e insuficiência cardíaca foi observada, mesmo após correção para vários possíveis fatores de confusão. Uma longa duração do sono também foi associada a doenças cardiovasculares, especialmente a acidente vascular cerebral e insuficiência cardíaca²⁸.

A interpretação dos resultados de parte dos estudos disponíveis é limitada por sua natureza transversal, que não permite uma atribuição causal entre a duração do sono e os eventos observados. Para estudos longitudinais, uma ampla meta-análise, incluindo 15 estudos e 474.684 indivíduos, analisou a relação entre a duração do sono e o risco de longo prazo de eventos cardiovasculares, com uma duração de acompanhamento de 6,9–25 anos. Em relação ao risco de acidente vascular cerebral, os autores descreveram um risco aumentado de acidente vascular cerebral (fatal

e não fatal) em indivíduos com curta duração do sono e também em indivíduos com longa duração do sono²⁹.

Conclusões semelhantes também foram encontradas em relação ao risco de eventos coronários (fatais e não fatais), com risco relativo de 1,48 para indivíduos com curta duração do sono e 1,38 para aqueles que relataram longa duração do sono²⁹. A análise de dados do United Kingdom Biobank – com 500 mil indivíduos adultos saudáveis – confirmou um aumento do risco de infarto do miocárdio em indivíduos com menos de 6h de sono (aumento de 20% no risco), além de registrar um aumento de 34% no risco associado a dormir mais de 9h. Os resultados, no mesmo estudo, da análise de randomização mendeliana apoiaram uma ligação causal entre curta duração do sono e risco de infarto agudo do miocárdio³⁰.

Existem poucos dados disponíveis sobre a relação entre duração do sono e eventos cardiovasculares em pacientes com doença cardiovascular confirmada. Kim et al.³¹ analisaram a relação entre duração do sono e risco de eventos em cerca de três mil pacientes com doença arterial coronária confirmada incluídos no Emory Cardiovascular Biobank. A curta ou longa duração do sono foi associada a um aumento significativo no risco de morte por todas as causas durante um acompanhamento médio de 2,8 anos. Quando os autores se concentraram na mortalidade por causas cardiovasculares, surgiu uma relação significativa com curta duração do sono, mas não com longa duração do sono, após correção para possíveis fatores de confusão.

Quanto à relação entre duração do sono e fibrilação atrial, os dados disponíveis na literatura não são conclusivos, embora alguns, mas não todos, os estudos de caso pareçam sugerir uma relação em forma de U, como para eventos cerebrovasculares e coronários^{32,33}.

Embora heterogêneos, dados epidemiológicos apoiam a presença de uma relação entre curta duração do sono e risco de eventos cardiovasculares. Essa relação também é apoiada pelo possível papel das alterações hormonais associadas à redução da duração do sono – possível aumento dos níveis de cortisol, supressão dos níveis de leptina e aumento da grelina, redução dos níveis de melatonina, alterações no sistema endocanabinóide –; resistência à insulina; perturbação do comportamento alimentar, que pode levar ao sobrepeso e obesidade; e liberação de citocinas pró-inflamatórias²⁴.

4.3 Anormalidades qualitativas do sono e risco cardiovascular

A presença de sono fragmentado, interrompido por despertares frequentes, independentemente de suas causas, exerce um efeito negativo no sistema cardiovascular, pois a estrutura do sono – ou seja, a sucessão temporal das várias fases do sono – é alterada. Existe um histórico científico consistente atribuindo um significado protetor à duração do sono REM (movimento rápido dos olhos) em relação à doença cardiovascular. Isso inclui dados do Cardiovascular Health Study, onde foi observada uma relação linear e inversa entre a duração do sono REM e o risco de fibrilação atrial³⁴.

O tônus simpático é alto durante o sono REM, sugerindo que aqueles com menos sono REM podem apresentar níveis mais altos de tônus vagal, o que pode favorecer o aparecimento de fibrilação atrial. Porém, menores chances de fibrilação atrial foram relatadas entre aqueles com uma duração mais longa de sono de ondas lentas, que é caracterizado por maior modulação vagal cardíaca. A natureza transversal das evidências, no entanto, não esclarece se as diferenças na arquitetura do sono foram um efeito (e não uma causa) da fibrilação atrial. Entre os mecanismos de efeito danoso, o aumento do tônus simpático e a diminuição do tônus parassimpático foram identificados como fatores também associados a altos níveis de pressão arterial noturna e redução da queda da pressão arterial noturna³⁴.

Embora essas ainda sejam observações preliminares, os resultados de alguns estudos que sugeriram uma ligação entre o sono fragmentado, independentemente da duração total, e o risco de desenvolver hipertensão arterial são importantes neste contexto³⁵. A apneia obstrutiva do sono – que afeta cerca de 49% dos homens e 23% das mulheres na Europa – é a categoria mais estudada de distúrbios do sono em relação à doença cardiovascular³⁶. Estudos em larga escala sugeriram uma ligação dose-dependente entre o número de apneia obstrutiva do sono e o risco de desenvolver hipertensão arterial, que também aumenta para formas leves (entre 5 e 15 eventos de apneia-hipopneia por hora)³⁷. Dados adicionais apoiam uma ligação entre apneia obstrutiva do sono, dislipidemia aterogênica e o início da síndrome metabólica^{38,39}.

Um dos principais mecanismos que afetam o alto risco cardiovascular na apneia obstrutiva do sono é a chamada “carga hipóxica” – um índice combinado da frequência e extensão dos episódios de dessaturação de oxigênio durante o sono, capaz de atuar como um gatilho de disfunção endotelial e inflamação sistêmica⁴⁰.

A potencial ligação causal entre a apneia obstrutiva do sono e os eventos cardiovasculares é apoiada pelos resultados de estudos longitudinais prospectivos. No Sleep Heart Study⁴¹, em indivíduos com menos de 70 anos de idade, a apneia obstrutiva do sono foi um preditor independente da incidência de eventos coronários em 5 anos, acidente vascular cerebral isquêmico e insuficiência cardíaca congestiva. O potencial efeito protetor do tratamento da apneia obstrutiva do sono em termos de redução do risco cardiovascular não está claro atualmente.

Movimentos periódicos dos membros durante o sono frequentemente ocorrem durante episódios de apneia-hipopneia noturna em indivíduos com apneia obstrutiva do sono. Essas anormalidades também podem ocorrer isoladas (movimentos periódicos dos membros primários) ou dentro do contexto de outras doenças, como neuropatias periféricas, nefropatia ou distúrbios psiquiátricos (movimentos periódicos dos membros secundários). Indivíduos com movimentos periódicos dos membros normalmente têm fases mais curtas de sono N3 e sono REM. Embora isso seja suficiente para

levantar a hipótese de uma relação entre movimentos periódicos dos membros, hipertensão arterial e risco cardiovascular, observações epidemiológicas, em contraste com as observações iniciais, não apoiam uma relação entre movimentos periódicos dos membros e fatores de risco cardiovascular independentemente do efeito dos fatores de confusão⁴².

Porém, na análise da relação entre movimentos periódicos dos membros e risco cardiovascular, se a investigação for restrita àqueles com sintomas compatíveis com a síndrome das pernas inquietas – caracterizada pelo desconforto que aparece nas pernas durante o repouso – é possível encontrar evidências de uma possível relação entre essa condição e o risco cardiovascular. No Nurses' Health Study⁴³, os indivíduos que relataram sintomas compatíveis com a síndrome das pernas inquietas pareciam ter risco aumentado de desenvolver infarto do miocárdio e morte por doença cardíaca isquêmica ao longo do tempo. Esse risco era ainda maior quando se consideravam indivíduos com duração dos sintomas maior que pelo menos 3 anos.

A categoria de distúrbios qualitativos do sono inclui as consequências cardiovasculares relacionadas ao trabalho por turnos, uma condição à qual um número cada vez maior de trabalhadores está exposto. Estima-se que cerca de 18% dos trabalhadores na Europa realizam pelo menos 25% do seu trabalho à noite. Embora alguns dos efeitos adversos no sistema cardiovascular dos trabalhadores por turnos sejam devidos à privação do sono, existem outros mecanismos potenciais de danos, que podem ser identificados na perturbação do ritmo circadiano do sono e na maior predisposição para dietas desequilibradas e estilos de vida pouco saudáveis⁴⁴.

Uma meta-análise buscou quantificar os efeitos adversos do trabalho por turnos no sistema cardiovascular, observando que essa condição aumenta o risco de eventos cardiovasculares, particularmente eventos coronários, em 17%. Além disso, esse risco parece aumentar cumulativamente a partir do quinto ano de trabalho por turnos⁴⁵.

5. Alterações fisiopatológicas

Indivíduos com sono irregular apresentam múltiplas alterações fisiopatológicas, o que pode fornecer possíveis explicações para seu risco aumentado de doença cardiometabólica.

5.1 Disfunção circadiana

Considera-se que a disfunção circadiana seja o mecanismo primário pelo qual o sono irregular aumenta o risco cardiometabólico. O ritmo circadiano é o mecanismo endógeno que coordena os processos fisiológicos com o comportamento biológico para sincronizar com as frequentes mudanças ambientais diárias⁴⁶. No nível molecular, ele se manifesta como a expressão periódica dos genes do relógio por todo o corpo, cerca de 24 h de ciclo⁴⁷.

Foi descoberto que quase todos os parâmetros fisiológicos cardiovasculares – incluindo pressão arterial, frequência cardíaca, função endotelial e outros) e parâmetros metabólicos – estavam sob o controle dos ritmos circadianos e flutuavam regularmente ao longo do dia, o que é necessário para manter a função corporal normal⁴⁸. Evidências de modelos animais e estudos experimentais em humanos sugerem que o comprometimento do ritmo circadiano afeta negativamente a função cardiovascular⁴⁹⁻⁵².

Os ritmos circadianos são regulados por fatores externos, como alternâncias de luz/escurecimento e ciclos de alimentação/jejum. Mudanças recorrentes no horário de sono-vigília de uma pessoa, juntamente com exposição irregular à luz e horário de alimentação, causam um desalinhamento entre o relógio circadiano interno e o ambiente de exposição externa. O corpo humano responde por meio de uma rede regulatória complexa, mantendo um equilíbrio dinâmico entre os ritmos circadianos e extrínsecos. Quando as mudanças no comportamento do sono são significativas ou persistentes, no entanto, elas podem exceder os limites superiores da capacidade de ajuste do corpo e levar à disfunção circadiana eventualmente⁵³.

O trabalho por turnos expõe alguns trabalhadores a padrões de sono irregulares. Estudos identificaram níveis mais elevados de modificações de metilação epigenética em genes do relógio e ritmo declinado de melatonina e cortisol, sugerindo que o sono irregular estava associado à disfunção circadiana. Sob influência do estilo de vida social moderno, as pessoas envolvidas em trabalho sem turnos também têm um fenômeno comum de sono irregular⁵⁴⁻⁵⁶.

Embora o grau de horário de sono irregular seja mais brando do que os trabalhadores por turnos, o estado de sono irregular de longo prazo pode levar à disfunção circadiana crônica. Um estudo com estudantes universitários mostrou que o sono irregular e os padrões de luz estavam associados a ritmos circadianos atrasados⁵⁷.

O sono irregular faz com que os ritmos circadianos sejam interrompidos, aumentando ainda mais os distúrbios do sono-vigília. Danos aos ritmos circadianos também estão associados a muitos processos fisiopatológicos, incluindo disfunção do nervo autonômico, aumento da inflamação e distúrbios metabólicos, todos relacionados a maior risco de eventos cardiovasculares. A perturbação do ritmo circadiano pode, portanto, ser uma ligação essencial e inicial no desenvolvimento de doenças cardiometabólicas causadas pelo sono irregular⁵⁸⁻⁶⁰.

5.2 Disfunção autonômica

A disfunção autonômica é outro mecanismo potencial pelo qual o sono irregular aumenta o risco de doença cardiometabólica. O sistema nervoso autônomo está envolvido em processos fisiológicos, como regulação da pressão arterial, função endotelial, glicemia e metabolismo lipídico⁶¹⁻⁶⁴. A

disfunção autonômica está associada à progressão da aterosclerose. A variabilidade da frequência cardíaca (VFC) é uma medida não invasiva amplamente usada para detectar a função autonômica, e estudos têm mostrado que a baixa VFC está associada a maior incidência e prevalência de doença cardíaca coronária, hipertensão, diabetes e obesidade⁶⁵⁻⁶⁷.

Um estudo em 421 adolescentes saudáveis usando actigrafia para medir a duração do sono ao longo de várias noites descobriu que indivíduos com variabilidade mais significativa na duração do sono apresentaram menor VFC, sugerindo uma pior função autonômica. Essa associação permaneceu significativa mesmo após o ajuste para duração e eficiência do sono. Além disso, as descobertas mostraram que a alta variabilidade da duração do sono estava mais associada à menor VFC do que a duração média do sono^{68,69}.

Além disso, pessoas com jetlag social mais alto apresentaram valores de VFC mais baixos durante o sono⁷⁰. Não foi identificada diferença significativa na expressão de marcadores circadianos entre os dois grupos com jetlag social alto e baixo, sugerindo que jetlag social alto pode induzir mudanças na função autonômica por outros meios. Em estudos com modelos animais, as condições experimentais mostraram que maior atividade simpática em ratos interferiu em padrões de sono perturbados, levando a um maior grau de remodelação cardíaca⁷¹.

5.3 Inflamação

A inflamação é parte integrante dos mecanismos complexos envolvidos na ocorrência e desenvolvimento da aterosclerose. Pessoas com sono irregular correm risco de doença cardiometabólica, e a inflamação pode desempenhar um papel intermediário. Níveis mais altos de marcadores inflamatórios representam maior estado inflamatório. Em um estudo, 42 adultos jovens saudáveis foram monitorados por 14 dias de registro de atividade, e a regularidade do sono foi descrita pelo desvio padrão da duração do sono e do tempo de início. Também foi descoberto que o sono irregular estava associado a um aumento significativo na contagem de glóbulos brancos⁷².

Em outro estudo, a variabilidade noturna na duração do sono foi associada a níveis mais altos de proteína C-reativa e resultados semelhantes foram encontrados em um estudo subsequente com uma amostra maior^{73,74}. Em uma coorte de adolescentes da Cidade do México, uma maior variabilidade na duração do sono foi correlacionada com maior interleucina-1 β ⁷⁵. Além de adultos jovens ou adolescentes, um estudo em uma população idosa mostrou que uma variabilidade mais significativa na hora de dormir, hora de acordar mais tarde e hora de dormir mais prolongada estava associada a um fator de necrose tumoral- α mais alto⁷⁶.

No entanto, um estudo com enfermeiros descobriu apenas que o aumento da variabilidade da duração do sono estava associado a níveis mais altos de interleucina-1 β e interleucina-6, não de proteína C-reativa e fator de necrose tumoral- α ⁷⁷. Em uma população com uma grande proporção de

indivíduos diagnosticados com síndrome da apneia obstrutiva do sono, maior jetlag social estava relacionado a níveis elevados de interleucina-1, após ajuste para gravidade da apneia obstrutiva do sono⁷⁸.

5.4 Disfunção do eixo HPA

O cortisol é um hormônio que o corpo produz em resposta ao estresse, e o eixo hipotálamo-pituitária-adrenal (HPA) regula sua secreção. Em circunstâncias normais, a secreção de cortisol diminui gradualmente após atingir o pico pela manhã. O ritmo normal do cortisol desempenha um papel vital na manutenção da saúde. Padrões irregulares de sono de longo prazo podem ser um estressor constante no corpo, afetando o ritmo normal do cortisol. Vários estudos mostraram uma ligação entre a variabilidade do sono e ritmos ruins de cortisol. Em um estudo com 76 adolescentes, maior variabilidade na duração do sono foi associada a níveis mais baixos de cortisol matinal e uma curva de cortisol mais plana⁷⁹. Resultados semelhantes foram confirmados em uma amostra maior⁸⁰.

A redução do hormônio cortisol durante a vigília não é propícia à recuperação rápida do sono, o que está associado a uma maior incidência de transtornos de humor. Estudos demonstraram que uma inclinação mais plana do cortisol está associada a níveis mais altos de calcificação da artéria coronária e aumento da mortalidade cardiovascular em populações não clínicas⁸¹. A diminuição das inclinações circadianas do cortisol também está associada ao aumento de eventos cardíacos futuros e mortalidade em pacientes após enxerto de revascularização da artéria coronária⁸². A interrupção do ritmo circadiano do cortisol enfraquece o efeito anti-inflamatório, causando uma reação exagerada da inflamação e promovendo a ocorrência de doenças cardiometabólicas⁸³.

5.5 Maus hábitos alimentares

A dieta fornece ao corpo a energia e os nutrientes de que ele precisa. Hábitos alimentares ruins estão associados ao excesso de energia e à estrutura alimentar inadequada, o que aumenta o risco de doenças cardiometabólicas^{84,85}. Estudos mostraram que o sono irregular aumenta a ingestão total de calorias. Um estudo com adolescentes mostrou que uma maior variabilidade da duração do sono estava associada a hábitos alimentares piores, com um aumento de 170 kcal na ingestão energética diária total para cada aumento de 1 hora na variabilidade da duração do sono⁸⁶. Estudos com crianças em idade pré-escolar mostraram resultados semelhantes⁸⁷.

Vários estudos também relacionaram padrões de sono irregulares à ingestão alimentar indesejada. Em um estudo com 82 estudantes de graduação, um jetlag social objetivo mais considerável foi associado a um menor consumo de grãos e maior consumo de açúcar e confeitos⁸⁸. Da mesma forma, adolescentes com maior jetlag social foram associados a uma maior frequência de consumo de bebidas açucaradas do que aqueles sem

jetlag social⁸⁹. Os padrões alimentares avaliam as dietas de uma perspectiva mais holística. Um estudo epidemiológico mostrou que o aumento da jetlag social foi associado a menores pontuações de padrão alimentar saudável⁹⁰. Uma pesquisa social conduzida entre trabalhadores japoneses revelou uma correlação negativa entre a jetlag social e a adesão a uma dieta saudável⁹¹.

A dieta mediterrânea é um padrão alimentar relacionado a uma melhor saúde cardiovascular e metabólica. Um estudo transversal de 534 adultos jovens demonstrou que indivíduos com maior jetlag social apresentaram menor adesão à dieta mediterrânea. Além disso, o sono irregular pode interferir nos ritmos alimentares normais. O ritmo alimentar prejudicado e o sono irregular juntos causam a perturbação do ritmo circadiano, desencadeando uma série de reações subsequentes e promovendo a ocorrência de doenças cardiovasculares e metabólicas⁹².

5.6 Disbiose intestinal

O desequilíbrio microbiano intestinal também tem revelado a ligação entre a regularidade do sono e o risco cardiometabólico. Os componentes bacterianos da microbiota intestinal e vários metabólitos secretados podem ser apresentados às células humanas como moléculas de sinalização para estimular vias relacionadas ao metabolismo a jusante para participar do processo de regulação metabólica⁹³. Estudos demonstraram que a composição e a função microbiana intestinal exibem flutuações rítmicas ao longo do dia. Essa mudança rítmica é compatível com os biorritmos das células epiteliais da mucosa intestinal e os ciclos de alimentação/jejum, que promovem a saúde metabólica^{94,95}.

Mudanças frequentes nos padrões de sono podem causar distúrbios nos ritmos biológicos, muitas vezes acompanhados por interrupção dos ritmos alimentares e preferências por dietas ricas em gordura, o que pode interferir em uma estrutura de microbiota intestinal estável e ritmo estabelecido, resultando em efeitos adversos no corpo^{96,97}. Em experimentos com ratos, distúrbios do ritmo circadiano simulados por uma mudança circadiana de 8 horas a cada 3 dias podem levar a desequilíbrios na composição e ritmos da microbiota intestinal, com reduções na família Christensenellaceae⁹⁵.

Aumento de Firmicutes e diminuição de Bacteroides também foram observados em indivíduos que apresentaram sono irregular. Aumento da proporção de Firmicutes para Bacteroides está associado ao ganho de peso e obesidade⁹⁸. Também existem evidências de que a desregulação do ritmo circadiano e a fragmentação do sono podem causar ruptura de junções estreitas em células epiteliais intestinais, levando ao aumento da permeabilidade da barreira intestinal⁹⁸. Lipopolissacarídeos e outras substâncias pró-inflamatórias se infiltram na circulação, levando à inflamação sistêmica, aumentando o risco de obesidade e resistência à insulina¹⁰⁰.

6. FERRAMENTAS DE DIAGNÓSTICO DE DISTÚRBIOS DO SONO E AVALIAÇÃO CARDIOVASCULAR

Atualmente, há um aumento no desenvolvimento de tecnologias relacionadas ao sono para fins clínicos e de pesquisa. Essas tecnologias são desenvolvidas visando dispositivos de menor tamanho, melhor escalabilidade, acessibilidade, móveis e não intrusivos, obtendo dados representativos mesmo fora do laboratório. Para resolver algumas das desvantagens da polissonografia (PSG), por exemplo, um PSG ambulatorial foi desenvolvido, com o uso de menos sensores e permitindo o monitoramento em casa¹⁰¹.

Além disso, os avanços em telemedicina, processamento de sinais e inteligência artificial (IA) tornaram possível a pontuação automática e o VSG em casa. Sensores de cama também foram desenvolvidos para rastrear métricas valiosas do sono, como movimento corporal, respiração e atividades cardíacas. Eletroencefalogramas sem fio, miniaturizados e intra-auriculares mostraram resultados promissores em comparação ao eletroencefalograma convencional, que faz parte da polissonografia. Sensores de ultrassom, WiFi e abordagens de sinal de rádio também demonstraram ser aplicados para coletar sinais fisiológicos¹⁰¹.

Tecnologias de sono do consumidor – como aplicativos para smartphones – também têm o potencial de produzir conjuntos de dados exponencialmente maiores do que os métodos tradicionais, ajudando a entender a importância do sono na saúde e na doença^{102,103}. Existem smartwatches, rastreadores de condicionamento físico e telefones celulares com diferentes tipos de sensores integrados, incluindo microfones, giroscópios e acelerômetros, para monitorar os padrões de sono¹⁰¹.

Além disso, tecnologias de telemedicina são desenvolvidas para transmitir sem fio o sono e os biossinais relacionados de um paciente para um centro de monitoramento remoto. Isso permite a gravação com menos cabos, maior conforto do paciente e autoaplicabilidade, tanto em ambientes externos quanto em laboratório¹⁰². Estudos, por sua vez, estão sendo conduzidos para avaliar a aplicabilidade de biomarcadores ao diagnóstico de distúrbios do sono. Por exemplo, os biomarcadores identificados para o diagnóstico de insônia foram padrão alternado cíclico derivado de polissonografia, actigrafia e níveis de BDNF, frequência cardíaca em torno do início do sono, ritmo deficiente de melatonina e padrões de neuroimagem, principalmente para a atividade do córtex frontal e pré-frontal, hipocampo e gânglios da base¹⁰³.

Novos marcadores emergentes de aterosclerose decorrente de distúrbios do sono podem alertar os profissionais de saúde sobre a necessidade de intervenção. Esses marcadores subclínicos incluem cálcio prevalente na artéria coronária (CAC), presença prevalente de placa carotídea, cIMT anormal (espessura da íntima e média da carótida) e ABI anormal. Marcadores inflamatórios aumentados (PCR, IL-6) em indivíduos também foram observados com padrões de sono irregulares^{105,106}.

7. ABORDAGENS DE TRATAMENTO

O método multimodal de tratamento cognitivo-comportamental para insônia (TCC-I) conta com estratégias comportamentais – como restrição do sono, controle de estímulos e terapia de relaxamento – e cognitivas – como reestruturação cognitiva de crenças e percepções disfuncionais sobre o sono. A TCC-I tem efeitos duradouros na insônia e não tem os efeitos colaterais adversos de medicamentos hipnóticos. Os resultados de estudos sobre insônia que avaliaram biomarcadores apoiam as vantagens potenciais da TCC-I na prevenção do início de DCV ou de uma piora da condição por meio de seus efeitos metabólicos, inflamatórios, autonômicos e circadianos. Como resultado, é considerada um método promissor para melhorar a capacidade funcional e a qualidade de vida, ao mesmo tempo em que reduz a morbidade cardiovascular e a carga de sintomas¹⁰⁷.

O uso de pressão positiva contínua nas vias aéreas (CPAP) demonstrou melhorar a pressão arterial, avaliação cognitiva, sintomas relacionados ao sono, ansiedade e depressão em comparação a nenhum tratamento. Considerando que a obesidade é uma característica frequente em muitas pesquisas, é desafiador avaliar o impacto do CPAP nas alterações cardiovasculares relacionadas à apneia obstrutiva do sono¹⁰⁸. O tratamento de curto prazo com CPAP demonstrou uma pequena redução na pressão arterial, além de melhorias em alguns outros indicadores de risco cardiovascular, embora nem todos os estudos de intervenção tenham sido favoráveis. Ensaios clínicos randomizados controlados maiores e mais longos validaram uma modesta redução da pressão arterial com CPAP¹⁰⁹.

Dados de uma revisão sistemática, que incluiu 15 pesquisas, mostram que a possibilidade de ajuda medicamentosa para pacientes hospitalizados com sono ruim não é apoiada por evidências suficientes¹¹⁰. Porém, foi demonstrado em um estudo de modelo de rato que 10 mg/kg de α -Asarona melhorou a qualidade do sono, conforme indicado por um aumento na duração do ciclo não REM, redução do índice de excitação e diminuição das frequências de ciclos de sono não REM e vigília¹¹¹.

Ao acelerar o início do sono, aumentar sua eficiência e prolongar o tempo total, os antagonistas duplos e seletivos do receptor de orexina-2 demonstraram eficácia em induzir o sono em pacientes com distúrbios de insônia¹¹². Por outro lado, uma revisão sistemática desaconselha o uso de drogas Z para tratar a insônia, apesar de seu benefício em prolongar o sono, principalmente devido ao risco significativo de fraturas¹¹³.

O uso exógeno de melatonina tem impactos positivos na saúde cardiovascular e melhora a qualidade do sono em pacientes com insônia¹¹⁴. Um estudo também demonstrou que 8 semanas de uso oral de 3g de *Melissa officinalis* pode diminuir os distúrbios do sono em pessoas com angina estável crônica¹¹⁵. Além disso, a combinação de acidente vascular cerebral isquêmico e apneia obstrutiva do sono pode constituir um fenótipo único que responde efetivamente à trazodona e à empagliflozina, reduzindo o risco de

apneia obstrutiva do sono de início recente, com benefícios positivos nos resultados cardiovasculares^{116,117}.

Por outro lado, em uma mulher na pós-menopausa em tratamento para distúrbios do sono, os medicamentos Z foram associados ao aumento do risco de DCV¹¹⁸. A menos que sejam combinados com ganho de peso significativo em longo prazo, nenhum medicamento direcionado a DCV, por sua vez, trata significativamente a apneia do sono¹¹⁹.

REFERÊNCIAS

1. Korostovtseva L, Bochkarev M, Sviryaev Y: Sleep and cardiovascular risk. *Sleep Med Clin*. 2021;16:485-97.
2. Baranwal N, Yu PK, Siegel NS: Sleep physiology, pathophysiology, and sleep hygiene. *Prog Cardiovasc Dis*. 2023;77:59-69.
3. Solt LA, Wang Y, Banerjee S, et al.: Regulation of circadian behaviour and metabolism by synthetic REV-ERB agonists. *Nature*. 2012;485:62-8.
4. Gohari A, Baumann B, Jen R, Ayas N: Sleep deficiency: epidemiology and effects. *Clin Chest Med*. 2022;43:189-98.
5. Gamaldo CE, Chung Y, Kang YM, Salas RM: Tick-tock-tick-tock: the impact of circadian rhythm disorders on cardiovascular health and wellness. *J Am Soc Hypertens*. 2014;8:921-9.
6. Del Brutto OH, Mera RM, Zambrano M, Del Brutto VJ, Castillo PR: Association between sleep quality and cardiovascular health: a door-to-door survey in rural Ecuador. *Environ Health Prev Med*. 2014;19:234-7.
7. Krittanawong C, Qadeer YK, Hayes RB, et al.: Noise exposure and cardiovascular health. *Curr Probl Cardiol*. 2023;48:101938.
8. Tobaldini E, Costantino G, Solbiati M, Cogliati C, Kara T, Nobili L, Montano N: Sleep, sleep deprivation, autonomic nervous system and cardiovascular diseases. *Neurosci Biobehav Rev*. 2017;74:321-9.
9. Tobaldini E, Fiorelli EM, Solbiati M, Costantino G, Nobili L, Montano N. Short sleep duration and cardiometabolic risk: from pathophysiology to clinical evidence. *Nat Rev Cardiol*. 2019;16:213–24.
10. AASM Scoring Manual – American Academy of Sleep Medicine. Disponível em: <https://aasm.org/clinical-resources/scoring-manual/>.
11. Terjung R. Arterial baroreflexes in humans. *Comprehensive physiology*. Hoboken: Wiley; 2011.

12. Ito E, Inoue Y. The International Classification of Sleep Disorders, third edition. American Academy of Sleep Medicine. Includes bibliographies and index. Nihon Rinsho. 2015;73:916–23.
13. Baglioni C, Battagliese G, Feige B, Spiegelhalder K, Nissen C, Voderholzer U, et al. Insomnia as a predictor of depression: a meta-analytic evaluation of longitudinal epidemiological studies. J Affect Disord. 2011.
14. Hertenstein E, Feige B, Gmeiner T, Kienzler C, Spiegelhalder K, Johann A, et al. Insomnia as a predictor of mental disorders: a systematic review and meta-analysis. Sleep Med Rev. 2019;43:96–105.
15. Pigeon WR, Pinquart M, Conner K. Meta-analysis of sleep disturbance and suicidal thoughts and behaviors. J Clin Psychiatry. 2012.
16. Sofi F, Cesari F, Casini A, Macchi C, Abbate R, Gensini GF. Insomnia and risk of cardiovascular disease: a meta-analysis. Eur J Prev Cardiol. 2014.
17. Lanfranchi PA, Pennestri M-H, Fradette L, Dumont M, Morin CM, Montplaisir J. Night-time blood pressure in normotensive subjects with chronic insomnia: implications for cardiovascular risk. Sleep. 2009;32:760–6.
18. Lombardi C, Pengo MF, Parati G. Systemic hypertension in obstructive sleep apnea. J Thorac Dis. 2018;10:S4231–43.
19. Winkelman JW, Blackwell T, Stone K, Ancoli-Israel S, Redline S. Associations of incident cardiovascular events with restless legs syndrome and periodic leg movements of sleep in older men, for the outcomes of sleep disorders in Older Men Study (MrOS Sleep Study). Sleep. 2017.
20. Fang H, Tu S, Sheng J, Shao A: Depression in sleep disturbance: a review on a bidirectional relationship, mechanisms and treatment. J Cell Mol Med. 2019; 23:2324-32.
21. Antza C, Kostopoulos G, Mostafa S, Nirantharakumar K, Tahrani A: The links between sleep duration, obesity and type 2 diabetes mellitus. J Endocrinol. 2021; 252:125-41.
22. Irwin MR: Why sleep is important for health: a psychoneuroimmunology perspective . Annu Rev Psychol. 2015;66:143-72.
23. Ohayon MM, Smirne S. Prevalence and consequences of insomnia disorders in the general population of Italy. Sleep Med. 2002;3:115–20.

24. St-Onge M-P, Grandner MA, Brown D, Conroy MB, Jean-Louis G, Coons M, et al. Sleep duration and quality: impact on lifestyle behaviors and cardiometabolic health: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2016;134:e367–86.
25. Cappuccio FP, D'Elia L, Strazzullo P, Miller MA. Quantity and quality of sleep and incidence of type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Diabetes Care*. 2010;33:414–20.
26. Guo X, Zheng L, Wang J, Zhang X, Zhang X, Li J, et al. Epidemiological evidence for the link between sleep duration and high blood pressure: a systematic review and meta-analysis. *Sleep Med*. 2013;14:324–32.
27. Jiang W, Hu C, Li F, Hua X, Zhang X. Association between sleep duration and high blood pressure in adolescents: a systematic review and meta-analysis. *Ann Hum Biol*. 2018;45:457–62.
28. Krittanawong C, Kumar A, Wang Z, Jneid H, Baber U, Mehran R, et al. Sleep duration and cardiovascular health in a representative community population (from NHANES, 2005 to 2016). *Am J Cardiol*. 2020;127:149–55.
29. Cappuccio FP, Cooper D, D'Elia L, Strazzullo P, Miller MA. Sleep duration predicts cardiovascular outcomes: a systematic review and meta-analysis of prospective studies. *Eur Heart J*. 2011;32:1484–92.
30. Daghlas I, Dashti HS, Lane J, Aragam KG, Rutter MK, Saxena R, et al. Sleep duration and myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol*. 2019;74:1304–14.
31. Kim JH, Hayek SS, Ko Y-A, Liu C, Samman Tahhan A, Ali S, et al. Sleep duration and mortality in patients with coronary artery disease. *Am J Cardiol*. 2019;123:874–81.
32. Chokesuwattanaskul R, Thongprayoon C, Sharma K, Congrete S, Tanawuttiwat T, Cheungpasitporn W. Associations of sleep quality with incident atrial fibrillation: a meta-analysis. *Intern Med J*. 2018;48:964–72.
33. Morovatdar N, Ebrahimi N, Rezaee R, Poorzand H, Bayat Tork MA, Sahebkar A. Sleep duration and risk of atrial fibrillation: a systematic review. *J Atr Fibrillation*. 2019;11:2132.
34. Christensen MA, Dixit S, Dewland TA, Whitman IR, Nah G, Vittinghoff E, et al. Sleep characteristics that predict atrial fibrillation. *Heart Rhythm*. 2018;15:1289–95.

35. Ramos AR, Weng J, Wallace DM, Petrov MR, Wohlgemuth WK, Sotres-Alvarez D, et al. Sleep patterns and hypertension using actigraphy in the hispanic community health study/study of Latinos. *Chest*. 2018;153:87–93.
36. Heinzer R, Vat S, Marques-Vidal P, Marti-Soler H, Andries D, Tobback N, et al. Prevalence of sleep-disordered breathing in the general population: the HypnoLaus study. *Lancet Respir Med*. 2015;3:310–8.
37. Bouloukaki I, Grote L, McNicholas WT, Hedner J, Verbraecken J, Parati G, et al. Mild obstructive sleep apnea increases hypertension risk, challenging traditional severity classification. *J Clin Sleep Med*. 2020;16:889–98.
38. Gündüz C, Basoglu OK, Hedner J, Zou D, Bonsignore MR, Hein H, et al. Obstructive sleep apnoea independently predicts lipid levels: data from the European Sleep Apnea Database. *Respirology*. 2018;23:1180–9.
39. Ayas NT, Hirsch AAJ, Laher I, Bradley TD, Malhotra A, Polotsky VY, et al. New frontiers in obstructive sleep apnoea. *Clin Sci*. 2014;127:209–16.
40. Azarbarzin A, Sands SA, Stone KL, Taranto-Montemurro L, Messineo L, Terrill PI, et al. The hypoxic burden of sleep apnea predicts cardiovascular disease-related mortality: the Osteoporotic Fractures in Men Study and the Sleep Heart Health Study. *Eur Heart J*. 2019;40:1149–57.
41. Gottlieb DJ, Yenokyan G, Newman AB, O'Connor GT, Punjabi NM, Quan SF, et al. Prospective study of obstructive sleep apnea and incident coronary heart disease and heart failure: the sleep heart health study. *Circulation*. 2010;122:352–60.
42. Haba-Rubio J, Marti-Soler H, Tobback N, Andries D, Marques-Vidal P, Vollenweider P, et al. Clinical significance of periodic limb movements during sleep: the HypnoLaus study. *Sleep Med*. 2018;41:45–50.
43. Gottlieb DJ, Somers VK, Punjabi NM, Winkelman JW. Restless legs syndrome and cardiovascular disease: a research roadmap. *Sleep Med*. 2017;31:10–7.
44. Bøggild H, Knutsson A. Shift work, risk factors and cardiovascular disease. *Scand J Work Environ Health*. 1999;25:85–99.
45. Torquati L, Mielke GI, Brown WJ, Kolbe-Alexander T. Shift work and the risk of cardiovascular disease. A systematic review and meta-analysis including dose-response relationship. *Scand J Work Environ Health*. 2018;44:229–38.

46. Gamble, KL, Berry, R, Frank, SJ, and Young, ME. Circadian clock control of endocrine factors. *Nat Rev Endocrinol.* 2014;10:466–75.
47. Patke, A, Young, MW, and Axelrod, S. Molecular mechanisms and physiological importance of circadian rhythms. *Nat Rev Mol Cell Biol.* 2020;21:67–84.
48. Huang, W, Ramsey, KM, Marcheva, B, and Bass, J. Circadian rhythms, sleep, and metabolism. *J Clin Invest.* (2011) 121:2133–41.
49. Ingle, KA, Kain, V, Goel, M, Prabhu, SD, Young, ME, and Halade, GV. Cardiomyocyte-specific Bmal1 deletion in mice triggers diastolic dysfunction, extracellular matrix response, and impaired resolution of inflammation. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2015;309:H1827–36.
50. McGinnis, GR, Tang, Y, Brewer, RA, Brahma, MK, Stanley, HL, Shanmugam, G, et al. Genetic disruption of the cardiomyocyte circadian clock differentially influences insulin-mediated processes in the heart. *J Mol Cell Cardiol.* 2017;110:80–95.
51. Morris, CJ, Purvis, TE, Hu, K, and Scheer, FA. Circadian misalignment increases cardiovascular disease risk factors in humans. *Proc Natl Acad Sci U S A.* (2016) 113:E1402–11.
52. Bhatti, P, Zhang, Y, Song, X, Makar, KW, Sather, CL, Kelsey, KT, et al. Nightshift work and genome-wide DNA methylation. *Chronobiol Int.* (2015) 32:103–12.
53. Mohawk, JA, Green, CB, and Takahashi, JS. Central and peripheral circadian clocks in mammals. *Annu Rev Neurosci.* (2012) 35:445–62.
54. Jansen, EC, Dolinoy, D, Peterson, KE, O'Brien, LM, Chervin, RD, Cantoral, A, et al. Adolescent sleep timing and dietary patterns in relation to DNA methylation of core circadian genes: a pilot study of Mexican youth. *Epigenetics.* (2021) 16:894–907.
55. Reszka, E, Wieczorek, E, Przybek, M, Jablonska, E, Kaluzny, P, Bukowska-Damska, A, et al. Circadian gene methylation in rotating-shift nurses: a cross-sectional study. *Chronobiol Int.* (2018) 35:111–21.
56. Weibel, L, and Brandenberger, G. Disturbances in hormonal profiles of night workers during their usual sleep and work times. *J Biol Rhythm.* (1998) 13:202–8.

57. Phillips, AJK, Clerx, WM, O'Brien, CS, Sano, A, Barger, LK, Picard, RW, et al. Irregular sleep/wake patterns are associated with poorer academic performance and delayed circadian and sleep/wake timing. *Sci Rep.* (2017) 7:3216.
58. Gilbey, MP. Special issue, circadian rhythms: autonomic & endocrine function in health and disease. *Auton Neurosci.* (2019) 220:102562.
59. Xu, H, Huang, L, Zhao, J, Chen, S, Liu, J, and Li, G. The circadian clock and inflammation: a new insight. *Clin Chim Acta.* (2021) 512:12–7.
60. Tomoda, A, Kawatani, J, Joudoi, T, Hamada, A, and Miike, T. Metabolic dysfunction and circadian rhythm abnormalities in adolescents with sleep disturbance. *NeuroImage.* (2009) 47:T21–6.
61. Wehrwein, EA, and Joyner, MJ. Regulation of blood pressure by the arterial Baroreflex and autonomic nervous system. *Handb Clin Neurol.* (2013) 117:89–102.
62. Amiya, E, Watanabe, M, and Komuro, I. The relationship between vascular function and the autonomic nervous system. *Ann Vasc Dis.* (2014) 7:109–19.
63. Havel, RJ. The autonomic nervous system and intermediary carbohydrate and fat metabolism. *Anesthesiology.* (1968) 29:702–13.
64. Nonogaki, K. New insights into sympathetic regulation of glucose and fat metabolism. *Diabetologia.* (2000) 43:533–49.
65. Hoshi, RA, Santos, IS, Dantas, EM, Andraeo, RV, Mill, JG, Lotufo, PA, et al. Reduced heart-rate variability and increased risk of hypertension—a prospective study of the Elsa-Brasil. *J Hum Hypertens.* 2021;35:1088–97.
66. Liao, D, Cai, J, Brancati, FL, Folsom, A, Barnes, RW, Tyroler, HA, et al. Association of Vagal Tone with serum insulin, glucose, and diabetes mellitus—the Aric study. *Diabetes Res Clin Pract.* 1995;30:211–21.
67. Karason, K, Molgaard, H, Wikstrand, J, and Sjostrom, L. Heart rate variability in obesity and the effect of weight loss. *Am J Cardiol.* 1999;83:1242–7.
68. Rodriguez-Colon, SM, He, F, Bixler, EO, Fernandez-Mendoza, J, Vgontzas, AN, Calhoun, S, et al. Sleep variability and cardiac autonomic modulation in adolescents - Penn State child cohort (Psc) study. *Sleep Med.* 2015;16:67–72.

69. Sampei, M, Murata, K, Dakeishi, M, and Wood, DC. Cardiac autonomic hypofunction in preschool children with short nocturnal sleep. *Tohoku J Exp Med.* 2006;208:235–42.
70. Sudy, AR, Ella, K, Bodizs, R, and Kaldi, K. Association of Social Jetlag with sleep quality and autonomic cardiac control during sleep in Young healthy men. *Front Neurosci.* 2019;13:950.
71. Wang, Y, Jiang, W, Chen, H, Zhou, H, Liu, Z, Liu, Z, et al. Sympathetic nervous system mediates cardiac remodeling after myocardial infarction in a circadian disruption model. *Front Cardiovasc Med.* 2021;8:668387.
72. Hoopes, EK, D'Agata, MN, Berube, FR, Ranadive, SM, Patterson, F, Farquhar, WB, et al. Consistency where it counts: sleep regularity is associated with circulating white blood cell count in young adults. *Brain Behav Immun Health.* 2021; 13:100233.
73. Park, H, Tsai, KM, Dahl, RE, Irwin, MR, McCreath, H, Seeman, TE, et al. Sleep and inflammation during adolescence. *Psychosom Med.* 2016;78:677–85.
74. Park, H, Chiang, JJ, Bower, JE, Irwin, MR, Almeida, DM, Seeman, TE, et al. Sleep and inflammation during Adolescents' transition to Young adulthood. *J Adolesc Health.* 2020;67:821–8.
75. Zhang, KP, Buxton, M, Rodriguez-Carmona, Y, Peterson, KE, Liu, Y, Burgess, HJ, et al. Duration, timing, and consistency of sleep in relation to inflammatory cytokines in Mexican adolescents. *Sleep Med.* 2022;100:103–11.
76. Okun, ML, Reynolds, CF 3rd, Buysse, DJ, Monk, TH, Mazumdar, S, Begley, A, et al. Sleep variability, health-related practices, and inflammatory markers in a community dwelling sample of older adults. *Psychosom Med.* 2011;73:142–50.
77. Slavish, DC, Taylor, DJ, Dietch, JR, Wardle-Pinkston, S, Messman, B, Ruggiero, CJ, et al. Intraindividual variability in sleep and levels of systemic inflammation in nurses. *Psychosom Med.* 2020;82:678–88.

78. Girtman, KL, Baylin, A, O'Brien, LM, and Jansen, EC. Later sleep timing and social jetlag are related to increased inflammation in a population with a high proportion of Osa: findings from the Cleveland family study. *J Clin Sleep Med*. 2022;18:2179–87.
79. Van Lenten, SA, and Doane, LD. Examining multiple sleep behaviors and diurnal salivary cortisol and alpha-amylase: within- and between-person associations. *Psychoneuroendocrinology*. 2016;68:100–10.
80. Bei, B, Seeman, TE, Carroll, JE, and Wiley, JF. Sleep and physiological dysregulation: a closer look at sleep Intraindividual variability. *Sleep*. 2017; 40:zsx109.
81. Kumari, M, Shipley, M, Stafford, M, and Kivimaki, M. Association of Diurnal Patterns in salivary cortisol with all-cause and cardiovascular mortality: findings from the Whitehall ii study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011;96:1478–85.
82. Ronaldson, A, Kidd, T, Poole, L, Leigh, E, Jahangiri, M, and Steptoe, A. Diurnal cortisol rhythm is associated with adverse cardiac events and mortality in coronary artery bypass patients. *J Clin Endocrinol Metab*. 2015;100:3676–82.
83. Nijm, J, and Jonasson, L. Inflammation and cortisol response in coronary artery disease. *Ann Med*. 2009;41:224–33.
84. Miller, V, Mente, A, Dehghan, M, Rangarajan, S, Zhang, X, Swaminathan, S, et al. Fruit, vegetable, and legume intake, and cardiovascular disease and deaths in 18 countries (pure): a prospective cohort study. *Lancet*. 2017;390:2037–49.
85. Mozaffarian, D. Dietary and policy priorities for cardiovascular disease, diabetes, and obesity: a comprehensive review. *Circulation*. 2016;133:187–225.
86. He, F, Bixler, EO, Berg, A, Imamura Kawasawa, Y, Vgontzas, AN, Fernandez-Mendoza, J, et al. Habitual sleep variability, not sleep duration, is associated with caloric intake in adolescents. *Sleep Med*. 2015;16:856–61.

87. Petrov, ME, Vander Wyst, KB, Whisner, CM, Jeong, M, Denniston, M, Moramarco, MW, et al. Relationship of sleep duration and regularity with dietary intake among preschool-aged children with obesity from low-income families. *J Dev Behav Pediatr.* 2017;38:120–8.

88. Yoshizaki, T, and Togo, F. Objectively measured chronotype and social jetlag are associated with habitual dietary intake in undergraduate students. *Nutr Res.* 2021; 90:36–45.

89. Cetiner, O, Yildirim, G, and Kalyoncu, ZB. Social jetlag is associated with the frequency of consumption of sugar-sweetened beverages and a high Bmi percentile in adolescents: results of the cross-sectional family life, activity, sun, health, and eating (Flashe) study. *J Acad Nutr Diet.* 2021;121:1721–1731.

90. Almoosawi, S, Palla, L, Walshe, I, Vingeliene, S, and Ellis, JG. Long sleep duration and social jetlag are associated inversely with a healthy dietary pattern in adults: results from the UK national diet and nutrition survey rolling programme Y1(–)4. *Nutrients.* 2018;10:1131.

91. Islam, Z, Nanri, A, Akter, S, Kuwahara, K, Miki, T, Van Hoang, D, et al. Relationship of chronotype and social jetlag with adherence to the Japanese dietary guidelines among workers. *Chronobiol Int.* 2022;39:1195–205.

92. Zerón, R, and Cambras, IP. Social jet lag associates negatively with the adherence to the Mediterranean diet and body mass index among young adults. *Nutrients.* 2019;11:1756.

93. Wang, Y, Kuang, Z, Yu, X, Ruhn, KA, Kubo, M, and Hooper, LV. The intestinal microbiota regulates body composition through Nfil3 and the circadian clock. *Science.* 2017;357:912–6.

94. Leone, V, Gibbons, SM, Martinez, K, Hutchison, AL, Huang, EY, Cham, CM, et al. Effects of diurnal variation of gut microbes and high-fat feeding on host circadian clock function and metabolism. *Cell Host Microbe.* (2015) 17:681–9.

95. Thaiss, CA, Zeevi, D, Levy, M, Zilberman-Schapira, G, Suez, J, Tengeler, AC, et al. Transkingdom control of microbiota diurnal oscillations promotes metabolic homeostasis. *Cells.* 2014;159:514–29.

96. Thaiss, CA, Zeevi, D, Levy, M, Segal, E, and Elinav, E. A day in the life of the meta-organism: diurnal rhythms of the intestinal microbiome and its host. *Gut Microbes*. 2015;6:137–42.
97. Voigt, RM, Forsyth, CB, Green, SJ, Mutlu, E, Engen, P, Vitaterna, MH, et al. Circadian disorganization alters intestinal microbiota. *PLoS One*. 2014;9:e97500.
98. Dabke, K, Hendrick, G, and Devkota, S. The gut microbiome and metabolic syndrome. *J Clin Invest*. (2019) 129:4050–7.
99. Summa, KC, Voigt, RM, Forsyth, CB, Shaikh, M, Cavanaugh, K, Tang, Y, et al. Disruption of the circadian clock in mice increases intestinal permeability and promotes alcohol-induced hepatic pathology and inflammation. *PLoS One*. 2013;8:e67102.
100. Bailey, MT. The contributing role of the intestinal microbiota in stressor-induced increases in susceptibility to enteric infection and systemic immunomodulation. *Horm Behav*. 2012;62:286–94.
101. Perez-Pozuelo I, Zhai B, Palotti J, et al. The future of sleep health: a data-driven revolution in sleep science and medicine. *NPJ Digi Med*. 2020;3(1):42.
102. Penzel T, Schöbel C, Fietze I. New technology to assess sleep apnea: wearables, smartphones, and accessories. *F1000Res*. 2018;7:413.
103. Khosla S, Deak MC, Gault D, et al. Consumer sleep technology: an American Academy of Sleep Medicine position statement. *J Clin Sleep Med*. 2018;14(5):877-880.
104. Dikeos D, Wichniak A, Ktonas PY, et al. The potential of biomarkers for diagnosing insomnia: consensus statement of the WFSBP task force on sleep disorders. *World J Biol Psychiatry*. 2023;24:614-642.
105. Full KM, Huang T, Shah NA, et al. Sleep irregularity and subclinical markers of cardiovascular disease: the multi-ethnic study of atherosclerosis. *J Am Heart Assoc*. 2023;12(4):e027361.

106. Ghilotti F, Bellocco R, Trolle Lagerros Y, et al. Relationship between sleep characteristics and markers of inflammation in Swedish women from the general population. *J Sleep Res.* 2021;30(2):e13093.
107. Conley S, Redeker NS. Cognitive behavioral therapy for insomnia in the context of cardiovascular conditions. *Curr Sleep Med Report.* 2015;1:157-165.
108. Cao MT, Sternbach JM, Guilleminault C. Continuous positive airway pressure therapy in obstructive sleep apnea: benefits and alternatives. *Expert Rev Respir Med.* 2017;11(4):259-272.
109. Antic NA, Heeley E, Anderson CS, et al. The Sleep Apnea cardioVascular Endpoints (SAVE) trial: rationale, ethics, design, and progress. *Sleep.* 2015;38(8):1247-1257.
110. Kanji S, Mera A, Hutton B, et al. Pharmacological interventions to improve sleep in hospitalised adults: a systematic review. *BMJ Open.* 2016;6(7):e012108.
111. Radhakrishnan A, Jayakumari N, Kumar VM, Gulia KK. Sleep promoting potential of low dose α -Asarone in rat model. *Neuropharmacology.* 2017;125:13-29.
112. Mullington JM, Cunningham TJ, Haack M, Yang H. Causes and consequences of chronic sleep deficiency and the role of orexin. *Front Neurol Neurosci.* 2021;45:128-138.
113. Scharner V, Hasieber L, Sönnichsen A, Mann E. Efficacy and safety of z-substances in the management of insomnia in older adults: a systematic review for the development of recommendations to reduce potentially inappropriate prescribing. *BMC Geriatr.* 2022;22(1):87.
114. Zisapel N. New perspectives on the role of melatonin in human sleep, circadian rhythms and their regulation. *Br J Pharmacol.* 2018;175(16):3190-3199.
115. Haybar H, Javid AZ, Haghhighizadeh MH, Valizadeh E, Mohaghegh SM, Mohammadzadeh A. The effects of *Melissa officinalis* supplementation on depression, anxiety, stress, and sleep disorder in patients with chronic stable angina. *Clin Nutr ESPEN.* 2018;26:47-52.

116. Chen C-Y, Chen C-L, Yu C-C. Trazodone improves obstructive sleep apnea after ischemic stroke: a randomized, double-blind, placebo controlled, crossover pilot study. *J Neurol.* 2021;268:2951-2960.

117. Neeland IJ, Eliasson B, Kasai T, et al. The impact of empagliflozin on obstructive sleep apnea and cardiovascular and renal outcomes: an exploratory analysis of the EMPA-REG OUTCOME trial. *Diabetes Care.* 2020;43(12):3007-3015.

118. Haines A, Shadyab AH, Saquib N, Kamensky V, Stone K, Wassertheil-Smoller S. The association of hypnotics with incident cardiovascular disease and mortality in older women with sleep disturbances. *Sleep Med.* 2021;83:304-310.

119. Wolf J, Narkiewicz K. Managing comorbid cardiovascular disease and sleep apnea with pharmacotherapy. *Expert Opin Pharmacother.* 2018;19(9):961-969.

CAPÍTULO 33

AVANÇOS NO DIAGNÓSTICO E TRATAMENTO DA CARDIOMIOPATIA HIPERTRÓFICA: UMA ABORDAGEM DAS DIRETRIZES 2024 DA AMERICAN HEART ASSOCIATION

Ailton Xavier da Silva Júnior;
Anderson Mendes Teles;
Carla Alejandra Dávila Caballero;
Caio Manlio Paes Serodio;
Edson Magno de Macedo Júnior;
Eveline Teixeira Tenório de Lima;
Filipe Leite Curty Marques;
Gelton Fonteles;
Leandro Belmiro Martins;
Leopoldinne Cabral Gonçalves de Oliveira;
Luan Cavalcante Marques;
Maria Célia Gonçalves;
Paulo César Louzada de Almeida;
Ricardo André Silva Sousa;
Viviane Soares Damascena dos Santos.

RESUMO

A cardiomiopatia hipertrófica (CMH) é uma doença genética caracterizada pelo espessamento anormal do músculo cardíaco, especialmente do ventrículo esquerdo, sem uma causa subjacente óbvia, como hipertensão ou doença valvar. Este espessamento pode obstruir o fluxo sanguíneo, causar disfunção diastólica e levar a arritmias potencialmente fatais. A CMH é uma das principais causas de morte súbita em jovens, incluindo atletas. Seus sintomas variam e podem incluir falta de ar, dor no peito, palpitações, tontura e síncope. Em muitos casos, a doença pode ser assintomática e descoberta durante exames de rotina. O diagnóstico é geralmente feito por meio de ecocardiografia e pode ser complementado por ressonância magnética cardíaca. Testes genéticos também são importantes, pois identificam mutações em genes que codificam proteínas do sarcômero, o que ajuda a confirmar o diagnóstico e a rastrear familiares de pacientes afetados. O manejo da CMH inclui tanto estratégias farmacológicas quanto não farmacológicas. Medicamentos como betabloqueadores e bloqueadores dos canais de cálcio são usados para aliviar os sintomas, enquanto novos

tratamentos, como os inibidores da miosina, estão sendo estudados para melhorar a função cardíaca. Em casos de obstrução severa ou sintomas refratários ao tratamento medicamentoso, procedimentos invasivos podem ser necessários. Além disso, dispositivos são recomendados para pacientes com alto risco de arritmias malignas. As diretrizes de 2024 da American Heart Association (AHA) contam com várias atualizações importantes. O manejo clínico é centrado na estratificação de risco e no tratamento personalizado. A avaliação de risco para morte súbita cardíaca foi aprimorada com novos algoritmos que incluem fatores como a presença de fibrose miocárdica extensa e histórico familiar de morte súbita. A AHA também destaca a importância do acompanhamento multidisciplinar e da educação do paciente, enfatizando a necessidade de um plano de tratamento individualizado que considere as comorbidades e preferências dos pacientes. Essas diretrizes visam melhorar a qualidade de vida e reduzir a mortalidade associada à cardiomiopatia hipertrófica.

Palavras-chave: Cardiomiopatia hipertrófica. Doenças genéticas. Insuficiência cardíaca. Arritmias cardíacas. Ecocardiografia

1. PREVALÊNCIA DA CARDIOMIOPATIA HIPERTRÓFICA

A cardiomiopatia hipertrófica (CMH) é uma doença cardíaca hereditária comum, relatada em populações globalmente. Sua prevalência estimada varia, uma vez que depende da análise de casos subclínicos ou clinicamente evidentes, do tipo de diagnóstico e da idade da amostra avaliada¹. Enquanto a prevalência de hipertrofia assintomática inexplicada em adultos jovens nos Estados Unidos foi relatada na faixa de 1:500, a hipertrofia sintomática foi estimada em <1:3000 adultos nos Estados Unidos. Porém, seu fardo real pode ser muito maior, pois nem sempre a doença não reconhecida na população em geral é considerada^{2,3}.

Frequentemente, a CMH é herdada em um padrão autossômico dominante, mas isso não requer um histórico familiar. Existe uma distribuição igual por sexo, embora o diagnóstico em mulheres seja menos comum do que nos homens. Diferenças na prevalência foram relatadas por raça e etnia. Não está claro se essa diferença é decorrente de disparidades sociais que resultam em menos acesso a especialistas para diagnóstico. Como resultado, essas diferenças provavelmente refletem diferenças subjacentes em determinantes sociais da saúde, como desigualdades estruturais no acesso ao tratamento, levando a diferenças no diagnóstico e na conscientização⁴.

Em comparação com indivíduos brancos, pacientes autoidentificados como negros apresentam uma idade média mais jovem no diagnóstico – 40 anos versus 45,5 anos –, sendo mais propensos a ter insuficiência cardíaca (IC) sintomática e menos propensos a se submeter a testes genéticos. Estudos epidemiológicos de amostras diversas, no entanto, são necessários para compreender melhor a interação entre fatores genéticos e sociais na prevalência de CMH⁴.

2. NOMENCLATURA E DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Desde que a descrição clínica original da CMH foi apresentada há mais de 60 anos, vários nomes foram usados para descrever a doença, incluindo estenose subaórtica hipertrófica idiopática e cardiomiopatia hipertrófica obstrutiva. Como a obstrução da via de saída do ventrículo esquerdo (VE) (VSVE) não está invariavelmente presente, foi recomendado o termo CMH – com ou sem obstrução do trato de saída⁵⁻⁹.

Em algumas áreas, o uso de CMH para descrever o aumento da espessura da parede do VE relacionado a distúrbios sistêmicos ou causas secundárias de hipertrofia do VE (HVE) pode causar confusão. Os distúrbios sistêmicos incluem várias síndromes metabólicas e multiorgânicas, como RASopatias (variantes em vários genes envolvidos na sinalização RAS-MAPK); miopatias mitocondriais; doenças de armazenamento de glicogênio e lisossomal em crianças; e cardiomiopatias de Fabry, amiloide, sarcoide e Danon. Embora a dimensão e a distribuição do aumento da espessura da parede do VE possam ser semelhantes às da CMH, os mecanismos fisiopatológicos responsáveis pela hipertrofia, história natural e métodos de tratamento não são os mesmos nessas doenças sindrômicas ou infiltrativas⁵⁻⁹.

Além desses, outros cenários também apresentam desafios diagnósticos, a exemplo das condições que produzem HVE secundária – que também podem se sobrepor fenotipicamente com CMH –, incluindo remodelação secundária ao treinamento atlético (coração de atleta), assim como alterações morfológicas relacionadas à hipertensão sistêmica de longa data (cardiomiopatia hipertensiva). Da mesma forma, a obstrução hemodinâmica causada por lesões obstrutivas do lado esquerdo (estenose valvar ou subvalvar) ou obstrução após infarto anteroapical e cardiomiopatia de estresse pode causar dilemas diagnósticos. Embora a CMH não possa ser definitivamente excluída nesses casos, vários marcadores clínicos e estratégias de teste podem ser usados para auxiliar na sua diferenciação de condições de HVE fisiológica^{10,11}.

3. DEFINIÇÃO, DIAGNÓSTICO CLÍNICO E FENÓTIPO

Em sua definição clínica, a CMH é considerada um estado de doença no qual a expressão morfológica é confinada somente ao coração. É caracterizada predominantemente por HVE na ausência de outra doença cardíaca, sistêmica ou metabólica capaz de produzir a dimensão de hipertrofia evidente e para a qual uma variante de sarcômero – ou relacionada ao sarcômero – causadora da doença é identificada ou a etiologia genética permanece sem solução¹².

O diagnóstico clínico de CMH em pacientes adultos pode, portanto, ser estabelecido por imagem, com ecocardiografia 2D ou ressonância magnética cardiovascular (RMC) mostrando uma espessura máxima da parede diastólica final igual ou superior a 15 mm em qualquer lugar do

ventrículo esquerdo, na ausência de outra causa de hipertrofia em adultos. Hipertrofia mais limitada (13-14 mm) pode ser diagnóstica quando presente em familiares de um paciente com CMH ou em conjunto com um teste genético positivo que identifique uma variante patogênica ou provavelmente patogênica, geralmente em um gene do sarcômero¹²⁻¹⁵.

Para crianças, os critérios diagnósticos são confundidos pela necessidade de ajuste para tamanho e crescimento corporal. Normalmente, um escore z ajustado para área de superfície corporal igual ou superior a 2 desvios-padrão acima da média tem sido usado. Esse corte representa um limite significativamente menor do que o valor absoluto de 15 mm usado em adultos. Para referência, 15 mm representa um escore z de cerca de 6 desvios-padrão acima da média em adultos. Considera-se que o diagnóstico de CMH em crianças deve, portanto, levar em contas as circunstâncias da triagem e a probabilidade pré-teste da doença: um limite de um escore z superior a 2,5 pode ser apropriado para identificar CMH precoce em crianças assintomáticas sem histórico familiar, enquanto para crianças com histórico familiar definitivo ou um teste genético positivo, um limite de um escore z superior a 2 pode ser suficiente para o diagnóstico precoce¹³.

O surgimento do fenótipo CMH em membros mais jovens da família que carregam uma variante patogênica ou provavelmente patogênica sem HVE previamente evidente na triagem inicial – ou seja, genótipo positivo/anteriormente fenótipo negativo – é bem reconhecido e considera o princípio de que, à medida que a doença se manifesta, espessuras de parede do VE normais ou levemente aumentadas serão encontradas em indivíduos com status geneticamente afetado. Na ausência de espessura de parede aumentada, esses indivíduos devem ser considerados em risco para desenvolvimento subsequente de, mas não ainda, CMH clinicamente evidente¹²⁻¹⁵.

Quase todo padrão e distribuição de espessamento da parede do VE pode ser observado na CMH, com o septo anterior basal em continuidade com a parede livre anterior sendo o local mais comum para HVE. Em alguns pacientes, a hipertrofia pode ser limitada e focal, limitada a apenas 1 ou 2 segmentos do VE com massa normal do VE. Embora comum, o movimento anterior sistólico (MAS) da valva mitral e a função hiperdinâmica do VE não são patognomônicos e não são necessários para um diagnóstico clínico. Outras anormalidades morfológicas também não são diagnósticas da CMH, mas podem fazer parte da expressão fenotípica da doença, incluindo músculos papilares hipertrofiados e deslocados apicalmente, criptas miocárdicas, inserção anômala do músculo papilar diretamente no folheto anterior da valva mitral (na ausência de cordas tendíneas), folhetos alongados da valva mitral, ponte miocárdica e hipertrofia do ventrículo direito (VD)¹²⁻¹⁵.

4. ETIOLOGIA

No início da década de 1990, o sequenciamento de DNA de famílias com CMH levou à descoberta de que variantes prejudiciais em genes que codificam proteínas do sarcômero segregavam – ou eram coherdadas – com HVE identificada por avaliação ecocardiográfica, eletrocardiogramas (ECGs) anormais e achados físicos. A CMH passou a ser considerada uma doença potencialmente monogênica, ajudando a consolidar uma doença clinicamente heterogênea em uma única entidade, com base no substrato genético¹⁶.

Atualmente, variantes em 1 ou mais de 8 genes que codificam proteínas do sarcômero cardíaco – ou estruturas relacionadas ao sarcômero – foram envolvidas nas causas de HVE, principal condição da CMH. Entre os pacientes acometidos, cerca de 30% a 60% têm uma variante genética patogênica identificável ou provavelmente patogênica. Uma proporção significativa de pacientes com CMH hoje não apresenta nenhuma evidência de uma etiologia genética para a doença, incluindo um subgrupo – até 40% dos pacientes em 1 estudo – que também não tem outros membros da família afetados¹⁷.

Esses dados indicam que outros novos mecanismos fisiopatológicos podem ser responsáveis por, ou contribuir para, a expressão fenotípica nos pacientes com CMH. Embora a CMH pareça ser monogênica em alguns casos, variantes genéticas comuns também foram identificadas como modificadores genéticos da penetrância da doença e associadas ao risco de HVE e CMH, sugerindo suscetibilidade monogênica e poligênica¹⁸.

Entre os pacientes com CMH e uma variante genética sarcomérica patogênica, os 2 genes mais comuns são a cadeia pesada da beta miosina 7 (MYH7) e a proteína de ligação à miosina C3 (MYBPC3), identificados na maioria dos pacientes que são variantes positivas, enquanto outros genes (TNNI3, TNNT2, TPM1, MYL2, MYL3, ACTC1) se apresentam em uma pequena proporção de pacientes (1 a 5%)¹⁹.

Dentro desses genes, a maioria das variantes raras identificadas são exclusivas da família individual. Cada descendente de um membro da família afetado tem 50% de chance de herdar a variante. Embora a probabilidade de desenvolver CMH clínica seja alta em membros da família com uma variante patogênica, a idade em que a expressão da doença ocorre em um determinado indivíduo, assim como o grau de expressão, é variável¹⁹.

Os mecanismos pelos quais as variantes do sarcômero resultam no fenótipo clínico ainda não foram totalmente elucidados. Alterações no gene do sarcômero geram alterações miocárdicas, levando à hipertrofia e fibrose, o que resulta em um ventrículo pequeno e rígido com desempenho sistólico e diastólico prejudicado, apesar de uma fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE) preservada¹⁸⁻¹⁹.

Da mesma forma, proteínas sarcoméricas anormais podem não ser as únicas responsáveis pelas características clínicas de pacientes com CMH. Várias características da doença – como artérias coronárias intramurais anormais responsáveis por isquemia de pequenos vasos, folhetos da válvula

mitral alongados e anomalias congênitas do aparelho da válvula submitral, que são componentes reconhecidos do fenótipo CMH – parecem não ter associação direta conhecida com variantes do sarcômero¹⁸⁻¹⁹.

5. CURSO DE HISTÓRIA NATURAL E CLÍNICA

Embora a CMH possa ser compatível com a expectativa de vida normal sem limitar os sintomas ou a necessidade de tratamentos importantes na maioria dos pacientes, muitos podem apresentar consequências significativas atribuíveis à doença. Até o momento, há um reconhecimento crescente de pacientes com CMH identificados clinicamente com mais de 60 anos de idade e pouca ou nenhuma deficiência. Porém, um relatório de registro multicêntrico sugeriu que o risco ao longo da vida de eventos adversos – como mortalidade, insuficiência cardíaca, acidente vascular cerebral, arritmia ventricular, fibrilação atrial – causados pela CMH pode ser maior entre pacientes com variantes genéticas sarcoméricas patogênicas ou provavelmente patogênicas ou aqueles diagnosticados no início da vida²⁰.

Entre as coortes de pacientes com CMH, muitos apresentarão eventos adversos, incluindo: morte súbita; sintomas limitantes progressivos devido ao VSVE ou disfunção diastólica; sintomas de insuficiência cardíaca associados à disfunção sistólica; e fibrilação atrial com risco de acidente vascular cerebral tromboembólico. Porém, estudos com resultados de longo prazo em pacientes com CMH demonstraram que, para pacientes em risco ou que desenvolvem uma dessas complicações, a aplicação de terapias e intervenções cardiovasculares contemporâneas reduziu significativamente as taxas de mortalidade ocasionada pela doença^{21,22}.

Um dos tratamentos responsáveis pela redução da taxa de mortalidade foi a evolução das estratégias de estratificação de risco de morte súbita cardíaca (MSC) com base em marcadores de risco não invasivos que podem identificar adultos com CMH com maior risco de morte súbita, possíveis candidatos à colocação de cardioversor-desfibrilador implantável (CDI). A diminuição nas taxas de morte súbita na CMH parece agora ter mudado o foco para a insuficiência cardíaca e complicações da fibrilação atrial como a causa de morbidade e mortalidade relacionadas à doença²³.

O risco de eventos adversos na CMH, em especial na insuficiência cardíaca, provavelmente se deve à interação complexa da genética com fatores ambientais, como obesidade, hipertensão, apneia do sono e diabetes. Entre os pacientes com CMH, os fatores de risco cardiometabólicos – como, por exemplo, obesidade, hipertensão, diabetes, apneia obstrutiva do sono – são altamente prevalentes e estão associados a um prognóstico pior, destacando a importância da modificação intensiva dos fatores de risco tradicionais²³.

6. FISIOPATOLOGIA

Conforme, mencionado a CMH é um distúrbio arquetípico de gene único com um padrão de herança autossômico dominante²⁴. Cerca de 35 a

60% dos pacientes com CMH são heterozigotos para mutações de sentido errado ou truncadas em genes que codificam proteínas sarcoméricas, principalmente MYH7 (cadeia pesada de β -miosina), MYBPC3 (proteína C de ligação à miosina cardíaca) e TNNT2 (troponina T2)^{25,26}. Embora existam algumas semelhanças, cada mutação parece levar à fisiopatologia específica da mutação, o que pode contribuir para a variabilidade fenotípica clínica observada na CMH relacionada ao sarcômero²⁷. Porém, a disfunção diastólica e o aumento da arritmogênese ventricular são comumente observados, o que parece resultar da correlação entre a disfunção da proteína sarcomérica e a remodelação adversa do miocárdio afetado²⁸.

Alterações funcionais primitivas ocorrem no nível do sarcômero e resultam na alteração da interação actina-miosina e em um estado de desligamento prejudicado do filamento fino em baixas concentrações de cálcio, o que leva a um aumento do custo energético da geração de força, um contribuinte para a fisiopatologia da doença²⁹⁻³¹. A sensibilidade aumentada do miofilamento ao cálcio é causada por um efeito direto da mutação ou modificações pós-traducionais e leva à remodelação elétrica e ao aumento da arritmogênese, devido a um aumento do tamponamento do cálcio citosólico e efeito direto no relaxamento cardíaco e na energética³².

Alterações secundárias também ocorrem no contexto de remodelação adversa do retículo sarcoplasmático e das funções sarcolemais. Em pacientes com CMH obstrutiva, foram identificadas alterações nas correntes iônicas transmembrana (correntes de K^+ mais baixas, correntes de Na^+ e Ca^{2+} mais altas) em combinação com alterações nos fluxos de cálcio intracelular (Ca^{2+})^{33,34}. Uma relação positiva de frequência de força foi encontrada em medições de tensão ativa desenvolvida em CMH^{33,35}. Além disso, a reserva contrátil do músculo ventricular da CMH é preservada, conforme mostrado pelas respostas inotrópicas positivas preservadas à estimulação β -adrenérgica e pausas de estimulação, o que está de acordo com a amplitude mantida de transientes de cálcio intracelular e conteúdo de Ca^{2+} do retículo sarcoplasmático medido em cardiomiócitos da CMH^{33,34}.

Mutações nos genes do sarcômero provocam alterações no miocárdio, resultando em hipertrofia e fibrose, que levam a um ventrículo pequeno e rígido com desempenho sistólico e diastólico prejudicado, além de uma fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE) preservada³³. A hipertrofia septal ocasiona estreitamento da VSVE, causando vetores de fluxo sanguíneo anormais, que deslocam os folhetos da valva mitral em combinação com alterações anatômicas na valva mitral e no aparelho, como folhetos mais longos, deslocamento anterior dos músculos papilares e deslocamento anterior do aparelho da valva mitral^{36,37}.

Essas alterações tornam a valva mitral suscetível aos vetores de fluxo anormais, que causam movimento anterior sistólico (MSA) dos folhetos da valva mitral, responsável pela VSVE, altas pressões intracavitárias e regurgitação mitral (RM) pela perda da coaptação dos folhetos^{36,37}. A VSVE, por sua vez, causa um aumento na pressão sistólica do VE, o que leva à

exacerbação da HVE, isquemia miocárdica e relaxamento ventricular prolongado³⁶. O comprometimento do volume sistólico, um risco aumentado de insuficiência cardíaca e pior sobrevida estão fortemente associados ao VSVE³⁸.

A presença de um gradiente de pico de VSVE igual ou superior a 30 mmHg é indicativo de obstrução, com gradientes de repouso ou provocados iguais ou superiores a 50 mmHg, sendo o limite para tratamento avançado. Mudanças sutis, que causam diminuição na pré-carga ou pós-carga, ou aumento na contratilidade podem levar a um aumento do gradiente de VSVE e obstrução. A RM pode resultar da VSVE ou de anormalidades primárias do folheto, podendo ser responsável pela dispneia. O MAS da válvula mitral causa uma perda de coaptação do folheto, e o jato é predominantemente sistólico médio a tardio e posterior ou lateral na orientação³⁹.

A disfunção diastólica na CMH é causada por carga ventricular alterada, altas pressões intracavitárias, não uniformidade na contração e relaxamento ventricular, assim como inativação tardia da recaptação anormal de cálcio intracelular. A hipertrofia pode diminuir o tamanho da cavidade ventricular e o volume sistólico, e a fibrose atrial esquerda pode ser um substrato para fibrilação atrial. A intolerância ao exercício ou os sintomas de insuficiência cardíaca podem aparecer na ausência de VSVE, devido à disfunção diastólica⁴⁰⁻⁴².

A isquemia miocárdica, por sua vez, é causada por hipertrofia miocárdica, disfunção microvascular com reserva de fluxo coronário prejudicada e hipertrofia medial das arteríolas intramurais e sua densidade reduzida⁴³. Essas podem ser deterioradas pela função sistólica hiperdinâmica e VSVE com altas pressões intracavitárias. Mesmo na ausência de estenose epicárdica, pode ocorrer reserva de fluxo coronário embotada^{44,45}.

Isquemia miocárdica apical e infarto podem contribuir para o desenvolvimento de aneurismas do VE e, portanto, para um aumento no risco de insuficiência cardíaca e arritmias ventriculares⁴⁶. Uma ponte de miocárdio sobrejacente sobre uma artéria coronária epicárdica – que causa compressão sistólica – pode persistir na diástole, prejudicar o fluxo sanguíneo e raramente ser a causa de isquemia miocárdica^{47,48}.

Pacientes com CMH podem apresentar disfunção autonômica, com recuperação prejudicada da frequência cardíaca e vasodilatação inadequada. Uma resposta anormal da pressão arterial ao exercício – definida como um aumento da pressão arterial sistólica menor que 20 mm Hg – ou uma diminuição durante o exercício de >20 mm Hg do valor máximo, pode ser causada por disfunção autonômica, anormalidades de enchimento diastólico ou VSVE⁴⁹.

7. DIAGNÓSTICO

A ecocardiografia e a ressonância magnética cardíaca (RMC) são técnicas de imagem indicadas para o diagnóstico clínico de CMH, com base em um VE hipertrofiado não dilatado e não associado a outra doença

cardíaca, metabólica ou sistêmica capaz de produzir uma magnitude semelhante de hipertrofia e com uma mutação do sarcômero causadora da doença ou etiologia genética não resolvida⁵⁰.

Na maioria das faixas etárias, a espessura máxima do VE igual ou superior a 15 mm, em qualquer local da câmara, é compatível com CMH, enquanto uma espessura de 13 a 14 mm pode ser diagnóstico, principalmente quando associada a histórico familiar de CMH, obstrução típica do fluxo dinâmico ou padrões de ECG distintamente anormais, embora espessuras normais da parede do VE ocorram em alguns indivíduos geneticamente afetados^{51,52}. A espessura máxima média do VE – geralmente septo ventricular – relatada em populações adultas de CMH tem sido de 21 a 22 mm, embora um pouco menor em pesquisas mais recentes⁵¹.

Em crianças, o diagnóstico fenotípico depende da espessura do VE igual ou superior a 13 mm ou escore z distintamente anormal⁵³. Apresentações que ampliam o espectro da CMH e a desviam de sua definição morfológica básica incluem insuficiência cardíaca em estágio terminal com remodelação e hipertrofia leve (ou nenhuma) do VE, associada a câmaras ventriculares aumentadas, e portadores de genes sem hipertrofia^{52,54}.

Uma variedade de padrões geralmente assimétricos de HVE foram reconhecidos, ou seja, envolvimento difuso do septo ventricular e da parede livre, mas também segmentar geralmente confinado ao septo anterior basal ou à câmara distal. Embora a espessura do VE, muitas vezes, permaneça inalterada durante a fase adulta, ela pode ser dinâmica, aumentando em adolescentes assintomáticos e adultos jovens, ou regredindo com evolução progressiva para insuficiência cardíaca em estágio terminal⁵⁵.

A principal vantagem da ecocardiografia está na sua capacidade de caracterizar o movimento anterior sistólico – com contato mitral-septal – e a impedância mecânica, assim como outros mecanismos de obstrução do fluxo de saída do VE, incluindo músculos na cavidade média. A ecocardiografia oferece estimativas quantitativas confiáveis do gradiente instantâneo de pico do fluxo de saída do VE; caracteriza a magnitude da regurgitação mitral; fornece avaliação de anormalidades da válvula aórtica e mitral – como, por exemplo, alongamento acentuado, prolapso, calcificação –; e estima as pressões pulmonares sistólicas⁵⁰.

7.1 Obstrução de saída

Os gradientes subaórticos são estimados de forma confiável com eco-Doppler de onda contínua em repouso ou com exercício, com cuidado para evitar contaminação pelo jato de regurgitação mitral. O nitrito de amila não está totalmente disponível para provocação, embora a manobra de Valsalva seja útil na identificação de gradientes nos casos em que a estimativa não invasiva precisa com exercício não é possível⁵⁵.

A ecocardiografia de estresse é um teste importante na CMH, com a capacidade de provocar gradientes de saída do VE fisiológicos lábeis. É preferível à provocação farmacológica com inalação de nitrito de amila ou

infusão seletiva de isoproterenol ou dobutamina. a avaliação hemodinâmica invasiva com traçados de pressão simultâneos, no entanto, pode fornecer informações sobre o gradiente de saída em alguns pacientes, como quando os estudos de imagem são tecnicamente insatisfatórios ou ambíguos a esse respeito. Gradientes provocados superiores a 30 mm Hg oferecem informações prognósticas, incluindo a previsão da progressão futura da IC da classe funcional I ou II da New York Heart Association para a classe III – a uma taxa de 3% ao ano – e também diferenciam pacientes com obstrução lábil elegíveis para alívio invasivo do gradiente de candidatos não obstrutivos para transplante cardíaco⁵⁵.

Em pacientes com dispneia pós-prandial, o teste de exercício realizado logo após uma refeição modesta para provocar obstrução pode gerar informações importantes. Naqueles incapazes de desempenho adequado de exercício, a manobra de Valsalva pode servir como um teste substituto para identificar obstrução provocável quando as velocidades de saída são superiores a 3 m/s. A deformação longitudinal global anormal do VE tem o potencial de prever a progressão da insuficiência cardíaca e a disfunção sistólica do VE em pacientes não obstrutivos, principalmente quando combinada com a fração de ejeção convencional^{56,57}.

7.2 Ressonância magnética cardíaca

A RMC de alta resolução espacial e temporal e contraste quantitativo passou a integrar a avaliação de pacientes com CMH em centros e práticas com experiência técnica e de imagem específica. Similar à ecocardiografia, a imagem da RMC apresenta certas vantagens para diagnóstico e estratificação de risco⁵⁸⁻⁶⁰:

- 1) Quando a ecocardiografia é de qualidade diagnóstica subótima;
- 2) Fornece precisão aprimorada da medição da espessura do septo ventricular ao diferenciar estruturas musculares do ventrículo direito, como, por exemplo, crista supraventricular ou banda moderada;
- 3) Identificação de hipertrofia em áreas do VE às vezes anatomicamente cegas à ecocardiografia, como, por exemplo, ápice e parede livre anterolateral, além de características morfológicas sutis em portadores de genes sem HVE, incluindo criptas miocárdicas estreitas cheias de sangue, folhetos mitrais alongados e espaço extracelular expandido;
- 4) Quantificação da massa e função do VE;
- 5) Caracterização do tecido miocárdico in vivo com realce tardio com gadolínio (RTG) representando a carga cicatricial (fibrose);
- 6) Planejamento pré-operatório antes da redução septal invasiva, para definir a anatomia do trato de saída do VE; e
- 7) Melhora a estratificação do risco de morte súbita.

7.3 Diagnóstico diferencial

O reconhecimento de CMH em pacientes com hipertensão sistêmica de longa data é um dilema clínico comum. O diagnóstico diferencial é mais desafiador quando a espessura máxima da parede do VE está na faixa de 13 a 18 mm, consistente com ambas as doenças. Em pacientes com as duas doenças, não há marcadores clínicos independentes capazes de distinguir CMH de forma confiável. Os indicadores clínicos que favorecem CMH, nesse caso, incluem⁶¹:

- 1) Movimento anterior sistólico e contato valvar mitral-septal com um gradiente subaórtico estimado por eco-Doppler;
- 2) Espessura septal anterior máxima igual ou superior a 18 mm;
- 3) Padrões de hipertrofia do VE envolvendo predominantemente o ápice, parede livre anterolateral ou septo posterior; e
- 4) RTG proeminente ou difuso.

Eletrocardiogramas de 12 derivações, que não têm papel comprovado na estratificação do risco de morte súbita, podem identificar pré-excitação ventricular e sugerir fenocópias ou desenvolvimento futuro de hipertrofia do VE. A CMH pode ser diferenciada do coração de atleta fisiológico pela presença de sintomas cardíacos, espessura do VE superior a 15 mm – principalmente se a hipertrofia poupar o septo anterior –; dimensão normal ou pequena da cavidade do VE, evidência de disfunção diastólica, movimento anterior sistólico típico da valva mitral e obstrução dinâmica do fluxo de saída do VE em repouso ou com exercício⁶¹.

8. TESTES E ANÁLISES GENÉTICAS

A CMH pode ser herdada como uma doença autossômica dominante mendeliana com penetrância variável, sendo associada a variantes em genes que codificam proteínas do sarcômero cardíaco envolvidas na função contrátil. A hipótese do sarcômero monogênico tem sido responsável pela consolidação da doença em uma única entidade clínica. A disponibilidade comercial de testes genéticos fez com vários genes fossem identificados em pacientes com CMH, sendo o MYBPC3 e o MYH7 os mais comuns. Porém, agora com mais de 2.000 variantes individuais, algumas consideradas exclusivas de famílias individuais e outras possivelmente patogênicas e causadoras de doenças, incluindo variantes patológicas raras em adultos de meia-idade⁶²⁻⁶⁶.

Os desafios na identificação da patogenicidade mutacional incluem dificuldade em diferenciar de forma confiável variantes raras de genes sarcoméricos evidentes em populações saudáveis⁶⁷. Os testes genéticos desempenham um papel importante na triagem familiar e na identificação de fenocópias, mas requerem interpretação criteriosa. Embora alguns pesquisadores tenham relatado que pacientes com mutações no sarcômero têm maior carga de doença – incluindo insuficiência cardíaca – em comparação a pacientes sem mutações, agora está bem estabelecido que essas mutações e etiologia genética não predizem de forma confiável o

prognóstico, o curso clínico futuro ou o resultado – como o risco de morte súbita – e, por isso, não podem orientar o tratamento de pacientes individuais⁶⁴.

Além disso, somente uma minoria de pacientes com CMH clinicamente diagnosticados – cerca de 30% – apresenta uma etiologia genética com mutações patogênicas causadoras de doenças. Portanto, a maioria dos pacientes com diagnóstico clínico de CMH não tem mutação do sarcômero^{68,69}. Essas variantes também não explicam a heterogeneidade da expressão fenotípica e muitas das características clínicas ou morfológicas da doença na maioria dos pacientes⁷⁰. Múltiplas mutações do sarcômero, no entanto, não provaram ser marcadores confiáveis para prognóstico adverso. Entre as muitas variantes relatadas na CMH, poucas têm papéis causais convincentes ou uma relação gene-doença⁷¹.

Atualmente, grande parte do trabalho mecanicista relacionado a proteínas sarcoméricas em CMH continua a ser em experimentação laboratorial com modelos murinos, ou cultura de células ou com iniciativas de edição genética^{70,72}. Considerando que as mutações do sarcômero acompanham a hipertrofia do VE em algumas famílias com CMH, um papel importante para os testes genéticos está nos testes de próxima geração de membros da família em risco e geralmente assintomáticos. Quando um probando testa positivo para uma mutação patológica do sarcômero, parentes que testam negativo para as mesmas (ou outras) variantes do sarcômero e são considerados não afetados provavelmente podem ser liberados da vigilância clínica e de imagem ao longo da vida^{62,63}.

Em 5 a 10% das famílias estudadas, a atribuição inicial da variante pode representar um resultado falso positivo ou falso negativo, levando a uma classificação de variantes de DNA e um diagnóstico genético incorretos, exigindo, com isso, uma reclassificação, conforme novas informações são disponibilizadas para laboratórios de testes e bancos de dados de acesso público^{65,67}. Os testes genéticos também identificam membros da família geneticamente afetados e clinicamente silenciosos sem o fenótipo CMH. Conhecido como gene positivo-fenótipo negativo, esse subconjunto tem a capacidade de transmissão da doença para a prole, mas está associado a taxas de eventos adversos insignificantes e conversão fenotípica relativamente infrequente durante a idade adulta⁶⁴.

Painéis de testes genéticos, por sua vez, podem identificar condições cardíacas, metabólicas ou sistêmicas não sarcoméricas associadas à hipertrofia do VE, que reduzem clinicamente a CMH – a exemplo de doenças de armazenamento lisossomal, como cardiomiopatia LAMP-2, PRKAG2, doença de Fabry, síndrome de Noonan e outras RASopatias e amiloidose cardíaca transtirretina. Como essas fenocópias diferem da CMH sarcomérica em relação à história natural e às estratégias de tratamento, o diagnóstico diferencial passa a ter um papel fundamental para os testes genéticos desses pacientes. Porém, testes para diferenciar CMH em pacientes com

hipertensão sistêmica de longa data, ou hipertrofia fisiológica foram associados a um baixo rendimento mutacional⁷³.

O teste de diagnóstico genético pré-implantação é uma estratégia potencial para evitar a transmissão de CMH fenotípica quando um dos pais é afetado. Porém, o diagnóstico genético pré-implantação é um procedimento altamente especializado e caro que requer fertilização *in vitro* invasiva em que ainda há experiência limitada em CMH⁷³.

9. RASTREIO FAMILIAR DE CMH

A triagem para CMH em parentes de primeiro grau e outros parentes próximos é uma estratégia recomendada. A abordagem inicial depende de imagens não invasivas com ecocardiograma e RMC – e ECG – para identificar HVE inexplicável como marcador da doença. Padrões de ECG de 12 derivações anormais – incluindo anormalidades ST-T, voltagens aumentadas, ondas Q profundas ou pré-excitação – podem levantar suspeita de CMH em membros da família, às vezes até mesmo antes que a HVE seja evidente por imagem⁵⁰.

Como as evidências do fenótipo CMH e eventos adversos raramente ocorrem antes da adolescência, tem sido uma recomendação padrão não iniciar a triagem ecocardiográfica de rotina em parentes jovens até cerca de 12 anos de idade. Somente é recomendada quando associada a: crescimento acelerado; puberdade prematura; ou circunstâncias clínicas particulares, como histórico familiar maligno, sugestão de obstrução do trato de saída do VE, início dos sintomas); ou quando o treinamento sistemático é contemplado em programas esportivos vigorosos para crianças pequenas. A conversão para o fenótipo CMH pode frequentemente ser prevista por anormalidades no ECG de 12 derivações⁷⁵.

Foi identificado um interesse da cardiologia pediátrica para identificar CMH com triagem em idades muito precoces – crianças com menos de 10 a 12 anos de idade –, incluindo bebês⁷⁶. Porém, existem vários problemas nesse sentido, incluindo a pouca frequência com que a hipertrofia do VE é identificável nessa faixa etária. Embora eventos de morte súbita possam teoricamente ser prevenidos por triagem precoce, eles são extremamente incomuns em menores de 12 anos de idade, podendo promover desfibriladores profiláticos em pacientes muito jovens⁷⁵.

Além disso, a triagem ecocardiográfica de rotina de pré-adolescentes pode criar incerteza diagnóstica relacionada à interpretação das espessuras da parede do VE em relação ao tamanho do corpo durante períodos de crescimento rápido. A imprecisão na identificação do fenótipo CMH aumenta o risco de diagnóstico falso-positivo ou recomendações desnecessárias, como a retirada de esportes. Devido a raridade de eventos de CMH e a justificativa limitada para grandes intervenções terapêuticas profiláticas na primeira década de vida (como CDIs), a triagem de rotina de crianças muito pequenas pode criar ansiedade desnecessária em pacientes saudáveis⁵⁰.

O fenótipo CMH pode demonstrar penetrância variável com atraso no aparecimento bem depois da adolescência, até a idade adulta jovem ou mesmo na meia-idade^{76,77}. Este reconhecimento pode justificar a extensão da imagem diagnóstica para adultos da família, em intervalos de 5 anos, principalmente quando as anormalidades do ECG de 12 derivações são evidentes e o teste genético não é informativo⁷⁸. Uma forma esporádica comum aparentemente não familiar de CMH sem mutações do sarcômero pode ser encontrada na prática clínica⁷⁹.

10. MÉTODOS DE TRATAMENTO

As terapias atuais de CMH se concentram no gerenciamento de sintomas e na prevenção de morte súbita cardíaca. O gerenciamento de sintomas inclui o uso de agentes farmacológicos, a eliminação de VSVE promotora de medicamentos, o controle de condições comórbidas, especialmente obesidade, e procedimentos invasivos, enquanto na prevenção de morte súbita cardíaca, são usados CDIs e medicamentos antiarrítmicos. A aplicação das terapias e intervenções cardiovasculares reduziu as taxas de mortalidade de CMH para menos de 1%/ano. Porém, a fibrilação atrial e a insuficiência cardíaca surgem em mais de 20% dos pacientes com CMH e eventos que aumentam com a progressão da doença^{80,81}.

10.1 Morte cardíaca súbita

Para a prevenção da morte súbita, a contribuição dos escores de estratificação de risco e a implicação do CDI reduziram as taxas de mortalidade⁸². Entre pacientes com CMH, os mais jovens apresentam maior risco de morte súbita cardíaca do que os mais velhos⁸³. Parece não haver diferenças baseadas em sexo ou raça no risco de morte súbita cardíaca⁸⁴. A identificação dos principais fatores de risco clínicos que estratificam os pacientes de acordo com o nível de risco é importante para identificar pacientes de alto risco, que podem ser candidatos à prevenção de morte súbita cardíaca com CDIs⁸⁵.

10.2 Tratamento farmacológico

O principal papel da terapia farmacológica direcionada à obstrução dinâmica do VE é o alívio dos sintomas, pois não há dados que indiquem que a terapia farmacológica altera a história natural da CMH. Diretrizes sugerem betabloqueadores, antagonistas dos canais de cálcio não di-hidropiridínicos e disopiramida como os medicamentos de escolha, por seus efeitos inotrópicos e cronotrópicos negativos que reduzem a VSVE e melhoram a função cardíaca geral^{85,86}.

Os betabloqueadores não vasodilatadores são o tratamento de primeira linha para CMH sintomático, especialmente na fisiologia obstrutiva. Seu efeito inotrópico negativo reduz a força de contração e a obstrução, enquanto o efeito cronotrópico negativo diminui a frequência cardíaca e

aumenta o enchimento diastólico. Existem, porém, dados limitados sobre os benefícios a longo prazo do uso de betabloqueadores relacionados à mortalidade e morte súbita cardíaca. Os betabloqueadores devem ser a terapia médica primária em neonatos e crianças^{85,86}.

Bloqueadores de canais de cálcio não di-hidropiridínicos podem ser usados como uma opção de tratamento alternativa em pacientes que são intolerantes ou têm contraindicações a betabloqueadores. Verapamil e diltiazem podem melhorar os sintomas, reduzindo a obstrução, a frequência cardíaca, a dor no peito e melhorando a capacidade de exercício e os defeitos de perfusão miocárdica de estresse. Devido das propriedades vasodilatadoras, além dos efeitos inotrópicos e cronotrópicos negativos, eles devem ser usados com cautela em pacientes com altos gradientes de saída. O uso de bloqueadores de canais de cálcio em combinação com betabloqueadores, como terapia direcionada à CMH, não é indicado^{85,86}. Porém, essa combinação pode ser adequada no tratamento da hipertensão concomitante. O benefício do tratamento deve ser determinado pela resposta dos sintomas do paciente e não pelo gradiente medido, pois a obstrução do trato de saída é variável ao longo da vida⁸⁶.

Em pacientes com sintomas refratários, uma estratégia complementar com disopiramida é recomendada^{85,86}. A disopiramida – um bloqueador dos canais de sódio com potente efeito inotrópico negativo independente do sarcômero – é um medicamento antiarrítmico de classe 1A⁸¹. Os sintomas e a capacidade de exercício podem ser melhorados com disopiramida. Porém, seu uso é limitado por efeitos colaterais anticolinérgicos significativos, que podem ser atenuados com piridostigmina⁸⁴.

Nos pacientes assintomáticos com CMH, não há dados que indiquem benefício do uso de agentes farmacológicos, embora eles possam levar à incompetência cronotrópica, que deve ser considerada em pacientes com sintomas e sem fisiologia obstrutiva identificada em repouso ou com provocação. Alguns medicamentos devem ser evitados, devido à piora da VSVE ou dos sintomas⁸⁶. Os diuréticos reduzem a pré-carga e podem deteriorar a obstrução do fluxo de saída. A digoxina e outros agentes inotrópicos positivos, que aumentam a contratilidade, também podem aumentar o gradiente do fluxo de saída. Os vasodilatadores que diminuem a pós-carga podem aumentar o gradiente do fluxo de saída⁸¹. No tratamento de um paciente hipotenso com CMH ou no tratamento do choque, após a falha da estabilidade hemodinâmica por meio da administração de fluidos, devem ser preferidos agentes vasopressores, como vasopressina e fenilefrina⁸⁶.

10.2.1 Insuficiência cardíaca

Pacientes com CMH e insuficiência cardíaca não relacionadas à VSVE desenvolvem um fenótipo hipocinético e/ou restritivo e têm prognóstico grave, pois respondem mal ao tratamento convencional de insuficiência cardíaca. Nesse caso, o transplante cardíaco se torna a única opção razoável⁸⁷. Porém, cerca de 1% dos pacientes com CMH são transplantados

e têm sobrevida comparável ou até melhor do que a de pacientes transplantados para doenças cardíacas não CMH⁸⁸.

Uma FE reduzida no contexto de CMH é incomum – de cerca de 5% – e outras causas potenciais de disfunção do VE devem ser primeiramente excluídas⁸⁹. A descontinuação de agentes inotrópicos negativos indicados de outra forma é razoável, e a terapia médica orientada por diretrizes para insuficiência cardíaca com FE reduzida deve ser iniciada para FE inferior a 50%. CDIs para prevenção primária de morte súbita cardíaca ou terapia de resincronização cardíaca (TRC) em pacientes com FE inferior a 50% e sintomas de classe III-IV da NYHA que atendem a outros critérios para TRC também são usados⁸⁶.

10.2.2 Fibrilação atrial

A arritmia mais comum em pacientes com CMH é a fibrilação atrial, que está associada a maior morbidade, qualidade de vida prejudicada, insuficiência cardíaca e acidente vascular cerebral⁹⁰. A restauração do ritmo sinusal com cardioversão ou medicamentos antiarrítmicos pode ser necessária para reduzir os sintomas relacionados à fibrilação atrial e o declínio funcional. Inicialmente, as diretrizes recomendam uma abordagem farmacológica, com a amiodarona considerada o medicamento mais eficaz e menos pró-arrítmico. Outras opções podem ser sotalol, disopiramida e dofetilida^{85,86}.

Em relação à anticoagulação, recomenda-se que os anticoagulantes orais de ação direta sejam a opção de primeira linha e os antagonistas da vitamina K como a opção de segunda linha. O controle da taxa pode ser obtido com betabloqueadores, verapamil ou diltiazem⁸⁶. O tratamento não farmacológico da fibrilação atrial por ablação cirúrgica ou cateter é uma opção a ser considerada em pacientes sintomáticos com recidivas arrítmicas, apesar da terapia médica adequada⁹¹.

10.3 Terapias farmacológicas emergentes

Pacientes com CMH frequentemente apresentam hipercontratilidade precoce, decorrente de um alto grau de reticulação actina-miosina⁹². Estudos identificaram uma pequena molécula cardíaca específica, mavacamten (MYK-461), que tem como alvo direto o sarcômero modulando o β -MHC⁹³. Especificamente, o mavacamten é um novo inibidor alostérico de primeira classe da ATPase da miosina cardíaca, que reduz seletivamente a contratilidade miocárdica, diminuindo a afinidade actina-miosina e restaurando uma proporção mais normal de cabeças de miosina no estado superrelaxado⁹⁴.

O CK274 também é um medicamento com ação semelhante, mas com um perfil farmacocinético diferente, passando por experimentação clínica de fase II. O EXPLORER-HCM, um estudo multicêntrico de fase 3, avaliou a eficácia e a segurança do mavacamten em adultos com CMH obstrutiva sintomática e mostrou que é independente de idade, sexo e estado genético,

melhora no CPET, reduz de menos uma classe funcional da NYHA e o gradiente VSVE pós-exercício, em comparação ao braço placebo. O medicamento foi bem tolerado, e uma diminuição na FEVE para menos de 50% no mavacamten foi observada em 6% dos pacientes e resolvida em todos com a descontinuação temporária do tratamento. MAVA-LTE é um estudo de extensão aberto de longo prazo que avaliará o perfil de segurança do mavacamten durante um acompanhamento mais prolongado⁹⁴.

No estudo METAL-HCM, a perhexilina (um inibidor da carnitina palmitoil transferase-1) – que inibe a captação de ácidos graxos na mitocôndria e a β -oxidação, resultando na estimulação da oxidação da glicose e redução da oxidação de ácidos graxos – pareceu melhorar o desempenho do exercício em pacientes com CMH⁹⁵. Porém, um estudo de fase II não foi concluído, devido à falta de eficácia. Medicamento semelhante, a trimetazidina é mais segura e melhor tolerada e atua inibindo diretamente a β -oxidação para estimular a glicose e reduzir a oxidação de ácidos graxos, melhorando a eficiência energética do miocárdio. Um estudo randomizado não conseguiu provar um efeito benéfico da terapia com trimetazidina na capacidade de exercício em pacientes com CMH⁹⁶.

No estudo RESTYLE-HCM, a ranolazina, um inibidor do INaL cardíaco, reduziu a carga complexa ventricular prematura, mas não demonstrou nenhum efeito no desempenho do exercício, NT-proBNP plasmático, função VE diastólica ou qualidade de vida. Porém, a ranolazina é usada com sucesso em pacientes com CMH com angina microvascular e em alguns pacientes com arritmias recorrentes ou choques frequentes do CDI⁹⁷. O LIBERTY-HCM, um estudo controlado por placebo, mostrou que a eleclazina, um inibidor mais potente do INaL, é ineficaz em pacientes com CMH⁹⁸.

Os efeitos potenciais dos inibidores do sistema renina-angiotensina-aldosterona sobre agentes de hipertrofia e fibrose foram testados em um grande ensaio randomizado de centro único (INHERIT) de losartana, em pacientes obstrutivos e não obstrutivos, mas não conseguiram mostrar um efeito benéfico sobre a massa do VE⁹⁹. O VANISH, um ensaio de fase II controlado por placebo de valsartana, está em andamento em portadores de mutação de CMH. Além disso, a espironolactona em um ensaio clínico duplo-cego randomizado não conseguiu exercer nenhum efeito sobre marcadores séricos de síntese ou degradação de colágeno, fibrose, capacidade funcional, classe NYHA, massa do VE e função diastólica em pacientes com CMH¹⁰⁰.

10.4 Tratamento invasivo

Se o tratamento farmacológico não conseguir controlar os sintomas (NYHA III-IV), ou tiver de ser suspenso, devido a efeitos colaterais, e VSVE superior a 50 mmHg, opções de tratamento invasivas devem ser consideradas. A terapia de redução septal pode ser uma opção viável⁸⁶. A miectomia cirúrgica é considerada padrão-ouro para CMH obstrutiva, sendo uma técnica de escolha para pacientes jovens, com poucas comorbidades e

baixo risco cirúrgico. As técnicas de miectomia evoluíram para permitir alívio gradiente em qualquer nível de obstrução dentro do ventrículo, com mortalidade demonstrada de menos de 1% e sucesso clínico de 90 a 95%¹⁰¹. Defeitos septais ventriculares e bloqueio cardíaco completo são complicações raras da miectomia¹⁰². Se houver necessidade de cirurgia concomitante da válvula mitral, o reparo é preferível à substituição. Para pacientes com fibrilação atrial, o procedimento cirúrgico MAZE também é considerado no momento da miectomia¹⁰³.

A redução septal alcoólica é uma alternativa à miectomia cirúrgica que envolve a injeção de etanol em um ou mais ramos septais proximais da artéria descendente anterior esquerda que irrigam o septo proximal, a área onde a hipertrofia é frequentemente maior e que desempenha um papel importante na geração de obstrução da VSVE^{86,104}. A mortalidade é semelhante e a morbidade é geralmente menor, com internações hospitalares mais curtas e recuperação mais rápida, quando comparada à miectomia cirúrgica¹⁰⁵. Porém, a ablação septal alcoólica repetida ou miectomia foi relatada em 7 a 20% dos pacientes após a ablação septal alcoólica⁸⁶.

Geralmente, em pacientes jovens com poucas comorbidades e baixo risco cirúrgico, a miectomia cirúrgica é preferida, enquanto em idosos com maiores riscos cirúrgicos e aqueles com anatomia menos complicada, a ablação alcoólica é preferida. A preferência do paciente também deve ser levada em consideração na escolha do procedimento⁸¹.

11. DIRETRIZ 2024 DA AMERICAN HEART ASSOCIATION/AMERICAN COLLEGE OF CARDIOLOGY

A diretriz AHA/ACC/AMSSM/HRS/PACES/SCMR de 2024 para o tratamento de CMH (diretriz AHA/ACC/Multisociety HCM) foi lançada recentemente e fornece orientação sobre o tratamento da CMH. Com recomendações atualizadas e baseadas em evidências, o documento de apoia nas diretrizes de 2020 nas áreas de avaliação de risco de morte cardíaca súbita; recomendação de exercícios e novas opções farmacológicas. As mudanças mais significativas – em comparação a diretrizes anteriores e que abordam lacunas relacionadas à doença na prática clínica – foram resumidas pela AHA em 10 tópicos, sendo eles¹⁰⁶:

- 1) A tomada de decisão compartilhada é essencial para fornecer o melhor cuidado clínico. Isso envolve um diálogo cuidadoso entre pacientes, famílias e sua equipe de cuidados, no qual os profissionais de saúde apresentam todas as opções de teste e tratamento disponíveis; discutem os riscos, benefícios e aplicabilidade dessas opções ao paciente individual; e garantem que o paciente expresse suas preferências e objetivos pessoais para desenvolver seu plano de tratamento;
- 2) Embora a equipe de cardiologia primária possa iniciar a avaliação, o tratamento e o cuidado longitudinal, o encaminhamento para centros multidisciplinares de CMH pode ser importante para otimizar o

- cuidado. Decisões de tratamento desafiadoras – em que existem alternativas razoáveis, a força da recomendação é fraca (qualquer decisão que se baseie em uma Classe de Recomendação 2b, por exemplo) ou é particularmente matizada (como a interpretação de testes genéticos; a tomada de decisão de cardioversor-desfibrilador implantável de prevenção primária) e para procedimentos invasivos específicos de CMH – podem ser beneficiadas pelo envolvimento de centros especializados;
- 3) A verificação cuidadosa do histórico familiar, o aconselhamento de pacientes com sobre o potencial de transmissão genética de CMH e as opções de testes genéticos são os pilares do tratamento. A triagem de familiares de primeiro grau de pacientes com CMH, usando testes genéticos, imagens seriadas ou vigilância eletrocardiográfica, pode começar em qualquer idade e ser influenciada por especificidades do paciente, histórico e preferência familiar. Como as recomendações de triagem para familiares dependem da patogenicidade de quaisquer variantes detectadas, a patogenicidade relatada deve ser reconfirmada a cada 2 a 3 anos, e a contribuição de centros especializados com experiência em genética pode ser valiosa;
 - 4) Avaliar o risco de morte cardíaca súbita é importante. Integrar a presença ou ausência de marcadores de risco estabelecidos com ferramentas para estimar a pontuação de risco individual facilitará a capacidade do paciente de participar da tomada de decisão sobre a colocação do desfibrilador cardioversor implantável. Essas discussões devem incorporar o nível pessoal de tolerância ao risco do paciente e seus objetivos específicos de tratamento;
 - 5) Os fatores de risco para morte cardíaca súbita em crianças com CMH têm pesos e componentes diferentes daqueles usados em pacientes adultos. A estratificação de risco pediátrico também varia com a idade e deve levar em conta diferentes tamanhos corporais. Juntamente com a complexidade de colocar cardioversores-desfibriladores implantáveis em pacientes jovens com crescimento antecipado e maior risco de complicações do dispositivo, o limite para implantação de cardioversores-desfibriladores implantáveis em crianças geralmente difere do adulto. Essas diferenças são mais bem abordadas em centros abrangentes de CMH com experiência em cuidar de crianças acometidas. Novas calculadoras de risco, específicas para crianças e adolescentes, foram validadas e podem ajudar pacientes jovens e suas famílias a contextualizar seu risco estimado de morte cardíaca súbita;
 - 6) Inibidores da miosina cardíaca estão agora disponíveis para tratar pacientes com CMH obstrutiva sintomática. Essa nova classe de medicamentos inibe a interação actina-miosina, diminuindo a contratilidade cardíaca e a obstrução da VSVE. Mavacamten é

atualmente o único agente aprovado pela Food and Drug Administration (FDA). Esses agentes podem ser benéficos para pacientes com CMH obstrutiva que não obtêm alívio sintomático adequado da terapia medicamentosa de primeira linha;

- 7) Terapias invasivas de redução septal (miectomia septal cirúrgica e ablação septal alcoólica), quando realizadas por equipes experientes de CMH, podem fornecer alívio sintomático seguro e eficaz para pacientes com obstrução grave do trato de saída ou refratária a medicamentos. Considerando os dados sobre os resultados significativamente melhorados em centros de CMH, essas decisões representam uma oportunidade para encaminhamento;
- 8) Pacientes com CMH e fibrilação atrial persistente ou paroxística têm um risco suficientemente aumentado de acidente vascular cerebral, sendo a anticoagulação oral com anticoagulantes orais de ação direta (ou alternativamente varfarina) considerada o tratamento padrão. Novas ferramentas para estratificar o risco de fibrilação atrial incidente foram desenvolvidas e podem auxiliar na determinação da frequência de triagem de pacientes com telemetria ambulatorial. Como a fibrilação atrial rápida é mal tolerada em pacientes com CMH, a manutenção do ritmo sinusal e o controle da frequência são objetivos essenciais do tratamento;
- 9) O teste de esforço é particularmente útil para determinar a tolerância geral ao exercício e para obstrução latente da VSVE provocada pelo exercício. Como as crianças podem não descrever os sintomas prontamente, o teste de exercício de rotina pode ser importante para pacientes jovens;
- 10) Cada vez mais, os dados afirmam que os efeitos benéficos do exercício na saúde geral são estendidos aos pacientes com CMH. Exercícios recreativos saudáveis (níveis de intensidade leve, moderado e vigoroso) não foram associados ao aumento do risco de eventos de arritmia ventricular em estudos de curto prazo. Caso os pacientes busquem treinamento rigoroso de exercícios com o propósito de desempenho ou competição, é importante ter uma discussão abrangente e buscar a contribuição de profissionais especialistas em CMH sobre os riscos e benefícios potenciais, para desenvolver um plano de treinamento individualizado e estabelecer um cronograma regular para reavaliação.

REFERÊNCIAS

1. Burns J, Jean-Pierre P. Disparities in the diagnosis of hypertrophic obstructive cardiomyopathy: a narrative review of current literature. *Cardiol Res Pract.* 2018;2018:3750879.

2. Semsarian C, Ingles J, Maron MS, et al. New perspectives on the prevalence of hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol.* 2015;65:1249–1254.
3. Maron MS, Hallowell JL, Lucove JC, et al. Occurrence of clinically diagnosed hypertrophic cardiomyopathy in the United States. *Am J Cardiol.* 2016;117: 1651–1654.
4. Eberly LA, Day SM, Ashley EA, et al. Association of race with disease expression and clinical outcomes among patients with hypertrophic cardiomyopathy. *JAMA Cardiol.* 2020;5:83–91.
5. Maron BJ, Desai MY, Nishimura RA, et al. Diagnosis and evaluation of hypertrophic cardiomyopathy: JACC state-of-the-art review. *J Am Coll Cardiol.* 2022;79: 372–389.
6. Maron BJ, Ommen SR, Semsarian C, et al. Hypertrophic cardiomyopathy: present and future, with translation into contemporary cardiovascular medicine. *J Am Coll Cardiol.* 2014;64:83–99.
7. Maron BJ. Clinical course and management of hypertrophic cardiomyopathy. *N Engl J Med.* 2018;379: 655–668.
8. Maron BJ, Rowin EJ, Casey SA, et al. How hypertrophic cardiomyopathy became a contemporary treatable genetic disease with low mortality: shaped by 50 years of clinical research and practice. *JAMA Cardiol.* 2016;1:98–105.
9. Maron BJ, Rowin EJ, Casey SA, et al. Hypertrophic cardiomyopathy in adulthood associated with low cardiovascular mortality with contemporary management strategies. *J Am Coll Cardiol.* 2015;65:1915–1928.
10. Keegan MT, Sinak LJ, Nichols DA, et al. Dynamic left ventricular outflow tract obstruction in acute coronary syndromes. *Mayo Clin Proc.* 2000;75:216–217.
11. Sherrid MV, Riedy K, Rosenzweig B, et al. Distinctive hypertrophic cardiomyopathy anatomy and obstructive physiology in patients admitted with Takotsubo Syndrome. *Am J Cardiol.* 2020;125:1700–1709. 2
12. Geske JB, Ommen SR, Gersh BJ. Hypertrophic cardiomyopathy: clinical update. *J Am Coll Cardiol HF.* 2018;6:364–375.
13. Marian AJ, Braunwald E. Hypertrophic cardiomyopathy: genetics, pathogenesis, clinical manifestations, diagnosis, and therapy. *Circ Res.* 2017;121:749–770.

14. Maron BJ, Ommen SR, Semsarian C, et al. Hypertrophic cardiomyopathy: present and future, with translation into contemporary cardiovascular medicine. *J Am Coll Cardiol*. 2014;64:83–99.
15. Maron BJ. Clinical course and management of hypertrophic cardiomyopathy. *N Engl J Med*. 2018;379: 655–668.
16. Burke MA, Cook SA, Seidman JG, et al. Clinical and mechanistic insights into the genetics of cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol*. 2016;68:2871–2886.
17. Ingles J, Burns C, Bagnall RD, et al. Nonfamilial hypertrophic cardiomyopathy: prevalence, natural history, and clinical implications. *Circ Cardiovasc Genet*. 2017;10:e001620.
18. Tadros R, Francis C, Xu X, et al. Shared genetic pathways contribute to risk of hypertrophic and dilated cardiomyopathies with opposite directions of effect. *Nat Genet*. 2021;53:128–134.
19. Ho CY, Day SM, Ashley EA, et al. Genotype and lifetime burden of disease in hypertrophic cardiomyopathy: insights from the Sarcomeric Human Cardiomyopathy Registry (SHaRE). *Circulation*. 2018;138: 1387–1398
20. Ho CY, Day SM, Ashley EA, et al. Genotype and lifetime burden of disease in hypertrophic cardiomyopathy: insights from the Sarcomeric Human Cardiomyopathy Registry (SHaRE). *Circulation*. 2018;138: 1387–1398.
21. Maron BJ, Rowin EJ, Casey SA, et al. How hypertrophic cardiomyopathy became a contemporary treatable genetic disease with low mortality: shaped by 50 years of clinical research and practice. *JAMA Cardiol*. 2016;1:98–105.
22. Maron BJ. Clinical course and management of hypertrophic cardiomyopathy. *N Engl J Med*. 2018;379: 655–668.
23. Lopes LR, Losi MA, Sheikh N, et al. Association between common cardiovascular risk factors and clinical phenotype in patients with hypertrophic cardiomyopathy from the European Society of Cardiology (ESC) EurObservational Research Programme (EORP) Cardiomyopathy/Myocarditis Registry. *Eur Heart J Qual Care Clin Outcomes*. 2022;9:42–53.
24. Maron BJ, Maron MS, Semsarian C. Genetics of hypertrophic cardiomyopathy after 20 years: clinical perspectives. *J Am Coll Cardiol*. 2012;60(8):705e715.
25. Ho CY, Charron P, Richard P, et al. Genetic advances in sarcomeric cardiomyopathies: state of the art. *Cardiovasc Res*. 2015;105(4):397e408.

26. Coppini R, Ho CY, Ashley E, et al. Clinical phenotype and outcome of hypertrophic cardiomyopathy associated with thin-filament gene mutations. *J Am Coll Cardiol*. 2014;64(24):2589e2600.
27. Limongelli G, Monda E, D'Aponte A, et al. Combined effect of Mediterranean diet and aerobic exercise on weight loss and clinical status in obese symptomatic patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Heart Fail Clin*. 2021;17(2):303e313.
28. Olivotto I, Cecchi F, Yacoub MH. Myocardial bridging and sudden death in hypertrophic cardiomyopathy: Salome drops another veil. *Eur Heart J*. 2009;30: 1549e1550.
29. Spudich JA. Three perspectives on the molecular basis of hypercontractility caused by hypertrophic cardiomyopathy mutations. *Arch Eur J Physiol*. 2019;471:701e717.
30. Tardiff JC, Carrier L, Bers DM, et al. Targets for therapy in sarcomeric cardiomyopathies. *Cardiovasc Res*. 2015;105(4):457e470.
31. Ashrafian H, Redwood C, Blair E, et al. Hypertrophic cardiomyopathy: a paradigm for myocardial energy depletion. *Trends Genet*. 2003;19(5):263e268.
32. Hoskins AC, Jacques A, Bardswell SC, et al. Normal passive viscoelasticity but abnormal myofibrillar force generation in human hypertrophic cardiomyopathy. *J Mol Cell Cardiol*. 2010;49(5):737e745.
33. Coppini R, Ferrantini C, Yao L, et al. Late sodium current inhibition reverses electromechanical dysfunction in human hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation*. 2013;127(5):575e584.
34. Ferrantini C, Pioner JM, Mazzoni L, et al. Late sodium current inhibitors to treat exercise-induced obstruction in hypertrophic cardiomyopathy: an in vitro study in human myocardium. *Br J Pharmacol*. 2018;175(13):2635e2652.
35. Schotten U, Voss S, Wiederin TB, et al. Altered force-frequency relation in hypertrophic obstructive cardiomyopathy. *Basic Res Cardiol*. 1999;94(2):120e127.
36. Patel P, Dhillon A, Popovic ZB, et al. Left ventricular outflow tract obstruction in hypertrophic cardiomyopathy patients without severe septal hypertrophy: implications of mitral valve and papillary muscle abnormalities

assessed using cardiac magnetic resonance and echocardiography. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2015;8, e003132.

37. Numata S, Yaku H, Doi K, et al. Excess anterior mitral leaflet in a patient with hypertrophic obstructive cardiomyopathy and systolic anterior motion. *Circulation*. 2015;131:1605e1607.

38. Maron MS, Olivotto I, Betocchi S, et al. Effect of left ventricular outflow tract obstruction on clinical outcome in hypertrophic cardiomyopathy. *N Engl J Med*. 2003;348:295e303.

39. Hang D, Schaff HV, Nishimura RA, et al. Accuracy of jet direction on Doppler echocardiography in identifying the etiology of mitral regurgitation in obstructive hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Soc Echocardiogr*. 2019;32:333e340.

40. Villemain O, Correia M, Mousseaux E, et al. Myocardial stiffness evaluation using noninvasive shear wave imaging in healthy and hypertrophic cardiomyopathic adults. *J Am Coll Cardiol Img*. 2019;12:1135e1145.

41. Sivalokanathan S, Zghaib T, Greenland GV, et al. Hypertrophic cardiomyopathy patients with paroxysmal atrial fibrillation have a high burden of left atrial fibrosis by cardiac magnetic resonance imaging. *J Am Coll Cardiol EP*. 2019;5:364e375.

42. Jain R, Osranek M, Jan MF, et al. Marked respiratory-related fluctuations in left ventricular outflow tract gradients in hypertrophic obstructive cardiomyopathy: An observational study. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2018;19:1126e1133.

43. Cannon 3rd RO, Rosing DR, Maron BJ, et al. Myocardial ischemia in patients with hypertrophic cardiomyopathy: contribution of inadequate vasodilator reserve and elevated left ventricular filling pressures. *Circulation*. 1985;71:234.

44. Karamitsos TD, Dass S, Suttie J, et al. Blunted myocardial oxygenation response during vasodilator stress in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol*. 2013;61:1169e1176.

45. Sorajja P, Ommen SR, Nishimura RA, et al. Adverse prognosis of patients with hypertrophic cardiomyopathy who have epicardial coronary artery disease. *Circulation*. 2003;108:2342e2348.

46. Rowin EJ, Maron BJ, Haas TS, et al. Hypertrophic cardiomyopathy with left ventricular apical aneurysm: implications for risk stratification and management. *J Am Coll Cardiol*. 2017;69:761e773.
47. Hostiuc S, Rusu MC, Hostiuc M, et al. Cardiovascular consequences of myocardial bridging: a meta-analysis and meta-regression. *Sci Rep*. 2017;7, 14644.
48. Zhai SS, Fan CM, An SY, et al. Clinical outcomes of myocardial bridging versus no myocardial bridging in patients with apical hypertrophic cardiomyopathy. *Cardiology*. 2018;139:161e168.
49. Patel V, Critoph CH, Finlay MC, et al. Heart rate recovery in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Am J Cardiol*. 2014;113:1011e1017.
50. Maron BJ, McKenna WJ, Danielson GK, et al. American College of Cardiology/European Society of Cardiology clinical expert consensus document of hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol*. 2003;42:1687–1713.
51. Rowin EJ, Maron BJ, Chokshi A, et al. Clinical spectrum and management implications of left ventricular outflow obstruction with mild ventricular septal thickness in hypertrophic cardiomyopathy. *Am J Cardiol*. 2018;122:1409–1420.
52. Maurizi N, Michels M, Rowin EJ, et al. Clinical course and significance of hypertrophic cardiomyopathy without left ventricular hypertrophy. *Circulation*. 2019;139:830–833.
53. Norrish G, Ding T, Field E, et al. Development of a novel risk prediction model for sudden cardiac death in childhood hypertrophic cardiomyopathy (HCM Risk-Kids). *JAMA Cardiol*. 2019;4:918–927.
54. Maron BJ, Ho CY. Hypertrophic cardiomyopathy without hypertrophy: an emerging preclinical subgroup composed of genetically affected family members. *J Am Coll Cardiol Img*. 2009;2:65–68.
55. Rowin EJ, Maron BJ, Carrick RT, et al. Outcomes in patients with hypertrophic cardiomyopathy and left ventricular systolic dysfunction. *J Am Coll Cardiol*. 2020;75:3033–3043.
56. Tower-Radar A, Mohananey D, To A, et al. Prognostic value of global longitudinal strain in hypertrophic cardiomyopathy: a systematic review of existing literature. *J Am Coll Cardiol Img*. 2019;12:1930–1942.

57. Rowin EJ, Maron BJ, Wells S, et al. Usefulness of global longitudinal strain to predict heart failure progression in patients with nonobstructive hypertrophic cardiomyopathy. *Am J Cardiol.* 2021;151:86–92.
58. Olivotto I, Maron BJ, Appelbaum E, et al. Spectrum and clinical significance of systolic function and myocardial fibrosis assessed by cardiovascular magnetic resonance in hypertrophic cardiomyopathy. *Am J Cardiol.* 2014;113:1394–1400.
59. Massera D, McClelland RL, Ambale-Venkatesh B, et al. Prevalence of unexplained left ventricular hypertrophy by cardiac magnetic resonance imaging in MESA. *J Am Heart Assoc.* 2019;8:e012250.
60. Habib M, Adler A, Fardfini K, et al. Progression of myocardial fibrosis in hypertrophic cardiomyopathy: A cardiac magnetic resonance study. *J Am Coll Cardiol Img.* 2021;14:947–958.
61. Maron BJ, Pelliccia A, Spirito P. Cardiac disease in young trained athletes. Insights into methods for distinguishing athlete's heart from structural heart disease with particular emphasis on hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation.* 1995;91:1596–1601.
62. Cirino AL, Harris S, Lakdawala NK, et al. Role of genetic testing in inherited cardiovascular disease: a review. *JAMA Cardiol.* 2017;2:1153–1160.
63. Burke MA, Cook SA, Seidman JG, Seidman CE. Clinical and mechanistic insights into the genetics of cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol.* 2016;68:2871–2886.
64. Ho CY, Day SM, Ashley SA, et al. Genotype and lifetime burden of disease in hypertrophic cardiomyopathy: insights from the Sarcomeric Human Cardiomyopathy Registry (SHaRE). *Circulation.* 2018;138:1387–1398.
65. Manari AK, Funke BH, Rehm HL, et al. Genetic misdiagnoses and the potential for health disparities. *N Engl J Med.* 2016;375:655–665.
66. deMarvao A, McGurk K, Zheng SL, et al. Phenotypic expression and outcomes in individuals with rare genetic variants of hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol.* 2021;78:1097–1110.
67. Kapplinger JD, Landstrom AP, Bos JM, et al. Distinguishing hypertrophic cardiomyopathy from background genetic noise. *J Cardiovasc Transl Res.* 2014;7:347–361.

68. Bonaventura J, Norambuena P, Tomasov P, et al. The utility of the Mayo Score for predicting the yield of genetic testing in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Arch Med Sci.* 2019;15:641–649.
69. Hathaway J, Helio K, Saarinen I, et al. Diagnostic yield of genetic testing in a heterogeneous cohort of 1376 HCM patients. *BMC Cardiovasc Discord.* 2021;121–126.
70. Maron BA, Wang RS, Shevtsov S, et al. Individualized interactomes for network-based precision medicine in hypertrophic cardiomyopathy with implications for other clinical pathophenotypes. *Nat Commun.* 2021;12:873.
71. Maron BJ, Maron MS, Semsarian C. Genetics of hypertrophic cardiomyopathy after 20 years: clinical perspectives. *J Am Coll Cardiol.* 2012;60:705–715.
72. Toepfer CN, Garfinkel AC, Venturini G, et al. Myosin sequestration regulates sarcomere function, cardiomyocyte energetics and metabolism, informing the pathogenesis of hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation.* 2020;141:828–842.
73. Maron BJ, Rowin EJ, Maron MS. Evolution of risk stratification and sudden death prevention in hypertrophic cardiomyopathy: twenty years with the implantable cardioverter-defibrillator. *Heart Rhythm.* 2021;18:1012–1023.
74. Rowin EJ, Maron BJ, Maron MS. The hypertrophic cardiomyopathy phenotype viewed through the prism of multimodality imaging: clinical and etiologic implications. *J Am Coll Cardiol Img.* 2020;13:2002–2016.
75. Maron BJ, Seidman JG, Seidman CE. Proposal for contemporary screening strategies in families with hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol.* 2004;44:2125–2132.
76. Norrish G, Jager J, Field E, et al. Yield of clinical screening for hypertrophic cardiomyopathy in child first-degree relatives. *Circulation.* 2019;140:184–192.
77. Maron BJ, Haas TS, Kitner C, Lesser JR. Onset of apical hypertrophic cardiomyopathy in adulthood. *Am J Cardiol.* 2011;108:1783–1787.
78. Panza J, Maron BJ. Relation of electrocardiographic abnormalities to evolving left ventricular hypertrophy abnormalities to evolving left ventricular hypertrophy in hypertrophic cardiomyopathy during childhood. *Am J Cardiol.* 1989;63:1258–1265.

79. Ingles J, Burns C, Bagnall RD, et al. Nonfamilial hypertrophic cardiomyopathy: prevalence, natural history, and clinical implications. *Circ Cardiovasc Genet.* 2017;10:e001620.
80. Kogut J, Popjes ED. Hypertrophic Cardiomyopathy 2020. *Curr Cardiol Rep.* 2020;22(11):154.
81. Maron BJ. Contemporary insights and strategies for risk stratification and prevention of sudden death in hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation.* 2010;121(3):445e456.
82. Maron BJ. Risk stratification and role of implantable defibrillators for prevention of sudden death in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation.* 2010;74:2271e2282.
83. Wells S, Rowin EJ, Bhatt V, et al. Association between race and clinical profile of patients referred for hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation.* 2018;137:1973. e5.
84. Nistri S, Olivotto I, Maron MS, et al. b blockers for prevention of exercise induced left ventricular outflow tract obstruction in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Am J Cardiol.* 2012;110(5):715e719.
85. Ommen SR, Mital S, Burke MA, et al. 2020 AHA/ACC Guideline for the Diagnosis and Treatment of Patients With Hypertrophic Cardiomyopathy: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *Circulation.* 2020;142(25):e558ee631.
86. Elliott PM, Anastakis A, Borger MA, 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):2733e2779.
87. Kato TS, Takayama H, Yoshizawa S, et al. Cardiac transplantation in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Am J Cardiol.* 2012;110:568e574.
88. Pasqualucci D, Fornaro A, Castelli G, et al. Clinical spectrum, therapeutic options, and outcome of advanced heart failure in hypertrophic cardiomyopathy. *Circ Heart Fail.* 2015;8:1014e1021.
89. Maron BJ, Olivotto I, Bellone P, et al. Clinical profile of stroke in 900 patients with hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol.* 2002;39(2):301e307.

90. Zhao D-S, Shen Y, Zhang Q, et al. Outcomes of catheter ablation of atrial fibrillation in patients with hypertrophic cardiomyopathy: a systematic review and meta-analysis. *Europace*. 2016;18:508e520.
91. Viola HM, Hool LC. Impaired calcium handling and mitochondrial metabolic dysfunction as early markers of hypertrophic cardiomyopathy. *Arch Biochem Biophys*. 2019 Apr 15;665:166e174.
92. Zampieri M, Berteotti M, Ferrantini C, et al. Pathophysiology and Treatment of Hypertrophic Cardiomyopathy: New Perspectives. *Curr Heart Fail Rep*. 2021;18(4):169e179.
93. Olivotto I, Oreziak A, Barriales-Villa R, et al. Mavacamten for treatment of symptomatic obstructive hypertrophic cardiomyopathy (EXPLORER-HCM): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet*. 2020;396: 759e769.
94. Abozguia K, Elliott P, McKenna W, et al. Metabolic modulator perhexiline corrects energy deficiency and improves exercise capacity in symptomatic hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation*. 2010;122(16):1562e1569.
95. Coats CJ, Pavlou M, Watkinson OT, et al. Effect of trimetazidine dihydrochloride therapy on exercise capacity in patients with nonobstructive hypertrophic cardiomyopathy: a randomized clinical trial. *JAMA Cardiol*. 2019;4:230e235.
96. Olivotto I, Camici PG, Merlini PA, et al. Efficacy of ranolazine in patients with symptomatic hypertrophic cardiomyopathy: the RESTYLE-HCM randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Circ Heart Fail*. 2018;11:e004124.
97. Olivotto I, Hellawell JL, Farzaneh-Far R, et al. Novel approach targeting the complex pathophysiology of hypertrophic cardiomyopathy: the impact of late sodium current inhibition on exercise capacity in subjects with symptomatic hypertrophic cardiomyopathy (LIBERTY-HCM) trial. *Circ Heart Fail*. 2016;9:e002764.
98. Araujo AQ, Arteaga E, Ianni BM, et al. Effect of losartan on left ventricular diastolic function in patients with nonobstructive hypertrophic cardiomyopathy. *Am J Cardiol*. 2005;96(11):1563e1567.
99. Maron MS, Chan RH, Kapur NK, et al. Effect of spironolactone on myocardial fibrosis and other clinical variables in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Am J Med*. 2018;131(7):837e841.

100. Rastegar H, Boll G, Rowin EJ, et al. Results of surgical septal myectomy for obstructive hypertrophic cardiomyopathy: the Tufts experience. *Ann Cardiothorac Surg.* 2017;6:353e363.
101. Maron BJ, Dearani JA, Ommen SR, et al. Low operative mortality achieved with surgical septal myectomy: role of dedicated hypertrophic cardiomyopathy centers in the management of dynamic subaortic obstruction. *J Am Coll Cardiol.* 2015;66(11):1307e1308.
102. Boll G, Rowin EJ, Maron BJ, et al. Efficacy of combined Cox-Maze IV and ventricular septal myectomy for treatment of atrial fibrillation in patients with obstructive hypertrophic cardiomyopathy. *Am J Cardiol.* 2020;125(1):120e126.
103. Veselka J, Krejčí J, Tomasov P, et al. Long-term survival after alcohol septal ablation for hypertrophic obstructive cardiomyopathy: a comparison with general population. *Eur Heart J.* 2014;35(30):2040e2045.
104. Liebrechts M, Vriesendorp PA, Mahmoodi BK, et al. A systematic review and meta-analysis of long-term outcomes after septal reduction therapy in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *JACC Heart Fail.* 2015;3(11):896e905.
105. Pelliccia A, Sharma S, Gati S, et al. ESC Guidelines on sports cardiology and exercise in patients with cardiovascular disease. *Eur Heart J.* 2020;29:2020.
106. Coylewright, M, Cibotti-Sun, M, Moore, M. 2024 Hypertrophic Cardiomyopathy Guideline-at-a-Glance. *JACC.* 2024;83(23):2406–2410.

Sobre os Organizadores

HENRIQUE VIVIANI

Graduação em Medicina pela Faculdade de Medicina de Barbacena- MG - FUNJOB
Especialista em Cardiologia pela Sociedade Brasileira de Cardiologia - SBC.
Especialista em Ergometria - DERC
Especialização em Cardiologia Clínica Hospital Mater Dei - Belo Horizonte - MG.
Pós-graduação em Medicina Intensiva pelo AMIB
Pós-graduação em Nutrologia pela ABRAM
Pós-graduação em Medicina do Esporte pela SBMEE – Unifesp.
Pós-graduação em Cardio Oncologia – SBC.

CARLOS ALBERTO ROCHA WOLLMANN

Graduação em Medicina pela Faculdade de Medicina da Universidade de Mogi das Cruzes
Especialização em Cardiologia pelo Hospital Beneficência Portuguesa de São Paulo - BP
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
Sócio-fundador da Clínica Prime Cardiologia & Metabologia

JOÃO LUIZ ITAGIBA FONSECA

Graduação em Medicina pela Universidade Federal da Grande Dourados - MS
Graduação em Redes de Comunicação (Telecomunicações) pelo Instituto Federal de Educação, Ciência e Tecnologia do Estado de Goiás.
Perito médico aeronáutico credenciado pela Agência Nacional de Aviação Civil - ANAC.
Estágio e atuação em Cirurgia Cardiovascular pelo Instituto de Cirurgia do Coração – Londrina/Arapongas – PR
Formação complementar em marcapassos e estimulação elétrica cardíaca artificial pela Abbot do Brasil – SP
Professor voluntário da disciplina de Neuroanatomia do curso de Medicina da Faculdade de Ciências da Saúde da Universidade Federal da Grande Dourados (ano 2015) – MS
Membro (Assistente) do corpo clínico dos ambulatórios de Cardiologia e Marcapasso do Hospital Evangélico Dr. e Sra Goldsby King (Dourados) e CASSEMS Unidade Nova Andradina – MS

CLAUDINA MENDES HOREVICH

Graduação em Medicina pela Faculdade de Medicina de Vassouras - Universidade Sul Fluminense - RJ

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 - São Paulo

Membro (cardiologista clínica) do corpo clínico do Hospital Regional Terezinha Gaio Basso - São Miguel do Oeste - Santa Catarina

Membro (plantonista) do corpo clínico da UTI do Hospital Regional Terezinha Gaio Basso - São Miguel do Oeste - Santa Catarina

Sobre os Autores

ADRIANO CAVALCANTE TRINDADE

Graduação em Medicina pela UNOESTE - Presidente Prudente-SP

Pós-graduação em Cardiologia- Hospital Israelita Albert Einstein- São Paulo.

Pós-graduação em Cardio-oncologia SBC/INCA

AILTON XAVIER DA SILVA JUNIOR

Graduação em medicina pela universidade Iguazu- RJ, Especialização em cardiologia e ecocardiografia pelo Hospital do Servidor Público Estadual de SP.

AIRTON AKIRA YAMASE

Graduação em medicina pela Universidade Federal do Pará.

Membro do corpo clínico da Unidade Cardiológica do Hospital das Clínicas Gaspar Viana.

ALESSANDRA DE OLIVEIRA VILAÇA GURIAN

Graduação em medicina pela Universidade São Francisco - SP

Graduação em Odontologia - Universidade São Francisco - SP

Pós-graduação *lato sensu* em cardiologia pelo Hospital Israelita Albert Einstein - SP

Pós-graduação Cardiologia Intensiva - IBCMED - SP

Pós-graduação- Ergometria - CETRUS / SP

Membro (diarista) do corpo clínico do Serviço de Cardiologia- Hosp Albert Sabin - Atibaia/ SP

Membro do corpo clínico do Ambulatório de Cardiologia - Unidade de Cardiologia - Hosp Albert Sabin - Atibaia/ SP

Membro do corpo clínico do Ambulatório de Cardiologia - Unimed - Atibaia / SP

ALEX FÓFANO DA ROCHA

Graduação em Medicina pela Universidade de Vassouras

Residência Médica em Clínica Médica pelo Hospital Nossa Senhora do Carmo /

Centro de Estudo José Antônio Cirauco

Pós-graduação Lato Sensu em Cardiologia - Instituto de Pós-graduação Médica do Rio de Janeiro - RJ

Pós-graduação Lato Sensu em Cuidados Paliativos – Instituto Paliar – São Paulo – SP.

ALINE ENEIDA LIMA TELES

Graduação em medicina pela Faculdade de Saúde e Ecologia Humana- FASEH

Graduação em Enfermagem- Universidade Católica - PUC MG

Especialização Cardiologia Instituto Orizonti/ Belo Horizonte MG

Membro (plantonista) do corpo clínico do Serviço de Clínica Médica Hosp Vera Cruz

Membro (plantonista) do corpo clínico do Serviço de Clínica Médica Hosp Orizonti

AMAURI BOZI

Graduação em medicina pela UNIGRANRIO-Universidade do Grande Rio-RJ

Pós-graduação *lato sensu* em cardiologia pelo Hospital Universitário Antônio Pedro-UFF- Universidade Federal Fluminense-RJ

Membro (cardiologia/clínica médica) do corpo clínico do Hospital CHN-DASA-RJ

Membro (plantonista) do corpo clínico da unidade coronariana do Hospital Icarai-RJ

Membro do corpo clínico do ambulatório de cardiologia da Policlínica Reginal do Barreto-RJ

Membro (plantonista) do corpo clínico da unidade de terapia intensiva do Centro Hospitalar São Lucas – RJ

Membro (plantonista) do corpo clínico da unidade de terapia intensiva do Hospital Israelita Albert Sabin, Rede São Luiz-RJ (2012 – 2020).

Membro (plantonista) do corpo clínico da unidade de terapia intensiva do Hospital Federal Andaraí-RJ (2014 e 2018)

ANA BEATRIZ MONTEIRO DE VASCONCELLOS

Graduação em Medicina pela Faculdade de Medicina UNIFA, Valença – RJ.

Especialização em Cardiologia pelo Hospital Santa Casa, Belo Horizonte - MG.

Especialização em Ritmologia Hospital Beneficência Portuguesa, São Paulo – SP.

Membro (plantonista) do corpo clínico do Hospital Madalena Nunes, Rede São Camilo, Tianguá – CE

Membro (plantonista) do corpo clínico da UTI hospital Dr Estevam, Sobral – CE

Membro do corpo clínico da Clínica Med&Odonto, Tianguá – CE

ANA CAROLINA DO AMARAL SANTOS DE CARVALHO ROCHA

Graduação em Medicina pela Faculdade de Medicina de Valença - UNIFAA/RJ

Residência médica em Cardiologia pelo Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia
Membro (plantonista) do corpo clínico da UTI do Hospital São Camilo, unidade
Pompeia, São Paulo-SP

Membro (plantonista) do corpo clínico da Emergência do Hospital Oswaldo Cruz,
unidade Vergueiro, São Paulo-SP

ANA PAULA PORTO CAMPOS E CAMPOS

Graduação em Medicina pela Universidade José do Rosário Vellano - Unifenas -
Belo Horizonte

Especialização Médica em Clínica Médica pelo Biocor Instituto - Belo Horizonte

Especialização Médica em Cardiologia pelo Biocor instituto - Belo Horizonte

Membro (plantonista) do corpo clínico da unidade de pronto atendimento do Hospital
Biocor

ANA RAQUEL OKUSU

Graduação em Medicina pela Pontifícia Universidade Católica de Campinas (PUC-
Campinas - SP)

Residência Médica em Clínica Médica pelo Hospital da PUC-Campinas - SP

Residência Médica em Cardiologia pela Universidade Federal de São Paulo (EPM-
UNIFESP)

Especialização em Métodos Gráficos pelo Incor-HCFMUSP

Preceptora da Residência de Ergometria do Hospital Sírio Libanês

Membro do corpo clínico do ambulatório de cardiologia do Hospital Rede D'Or São
Luiz - Unidade Anália Franco

Membro do corpo clínico do Setor de Ergometria do Hospital Sírio Libanês - São
Paulo

Membro do corpo clínico do Setor de Ergometria - Grupo Fleury

ANDERSON AUGUSTO MESQUITA DE OLIVEIRA (LÍDER)

Graduação Médica pela Universidade Federal Santa Catarina – SC

Especialidade Cardiologia pela Beneficência Portuguesa – SP

Subespecialidade de Eletrofisiologia Clínica e Arritmologia Clínica pelo Instituto de
Cardiologia Dante Pazzanese – SP

Membro (chefe) do corpo clínico da Equipe de Cardiologia do Hospital São Cristóvão
– SP

Membro (responsável) do corpo clínico do Ambulatório de Anticoagulação Hospital
Santa Marcelina – SP

Membro do corpo clínico da equipe do Dr. Lucas Barbieri Hospital Beneficência
Portuguesa – SP

Membro do corpo clínico da cardiologia do Hospital Dom Alvarenga – SP

ANDERSON MENDES TELES

Graduação em Medicina pela Universidade do Estado do Amazonas
Especialização em Cardiologia na Real e Benemérita Associação Portuguesa de Beneficência de São Paulo/ SP;
Especialização em ecocardiograma no Hospital Cruz Azul, Serviço Labcor, em São Paulo/SP.

ANDREZZA DE OLIVEIRA MENDES

Graduação em Medicina pela Faculdade de Medicina de Barbacena / MG
Membro titular da Sociedade Brasileira de Cardiologia- SBC
Especialização em Cardiologia pelo Hospital Felício Rocho - Belo Horizonte
Especialização em Medicina do Esporte e do Exercício pelo hospital Materdei - BH/ MG
Especialização em clínica médica pelo hospital Belo Horizonte - BH/ MG
Professora da disciplina de Clínica médica III da Faculdade Ciências Médicas de Minas Gerais
Instrutora de cursos da Sociedade Mineira de Cardiologia – SMC/ SBC
Médica do futebol feminino do Clube Atlético Mineiro
Membro (plantonista) do corpo clínico da Unidade de Emergências Cardiológicas do Hospital Felício Rocho - BH/MG

ANDREWS GUSTAVO DE CARVALHO BERNARDES

Graduação em Medicina pela Escola de Medicina da Santa Casa de Misericórdia de Vitória
Especialização em Cardiologia pelo Hospital Beneficência Portuguesa de São Paulo- BP
Especialização em Reabilitação Cardiovascular pelo Hospital Dante Pazzanese - SP

ANTONIO PERETTI DE LUNA FREIRE NETO

Graduação em Medicina pela Universidade Estadual de Pernambuco (UPE)
Pós-graduação em Medicina Intensiva adulto (AMIB)
Especialização em Cardiologia pela Fundação para o Incentivo ao Ensino e Pesquisa da Cardiologia (Funcordis)
Pós-graduação *Latu Sensu* com especialização em Ecocardiografia pela Universidade Católica de Pernambuco
Membro do corpo clínico da Cardiologia e Ecocardiografia da Clínica Cardiológica
Membro do corpo clínico da Cardiologia do Hospital Esperança
Membro do corpo clínico da Cardiologia do Hospital Santa Casa da Misericórdia

ARTHUR FELIPE GIAMBONA RENTE

Especialista em cardiologia pela Sociedade Brasileira de Cardiologia - SBC
Graduado em medicina faculdade Anhembi Morumbi

Cardiologia Beneficência Portuguesa de São Caetano do Sul
MBA Gestão Hospitalar
Diretor Clínico Complexo Hospitalar de Clínicas de São Caetano do Sul
Membro (cardiologista) do corpo clínico do Hospital do Coração Hcor
Membro (cardiologista) do corpo clínico da rede D'or São Luiz
Membro (cardiologista) do corpo clínico do Hospital da Beneficência Portuguesa
Coordenador internato de cardiologia Universidade Municipal de São Caetano do Sul
Curador cardiol mobile - Sociedade Brasileira de Cardiologia

BÁRBARA APARECIDA DE SOUZA E SOUZA

Graduação em Medicina pela Universidade do Estado do Amazonas (UEA);
Residência em Clínica Médica pela Fundação Hospital Adriano Jorge (FHAJ);
Residência em Cardiologia pelo Hospital Universitário Getúlio Vargas (HUGV/UFAM)
Oficial Médica da reserva não remunerada da Força Aérea Brasileira
Médica concursada especialista em Clínica Médica da Empresa Brasileira de Serviços Hospitalares (Ebserh)
Membro (plantonista) do corpo clínico do Hospital do Coração Francisca Mendes

BERNARDO SANTOS RESENDE

Graduação em Medicina Pela Universidade de Itaúna
Especialização em Cardiologia na Rede Mater Dei de Saúde
Especialização em Clínica Médica no Hospital Felício Rocho
Fellowship em Arritmologia Clínica no Hospital Santa Casa de Misericórdia de Belo Horizonte (em curso)
Membro (plantonista) do corpo clínico do CTI Cardiovascular do Hospital Mater Dei SA
Membro (plantonista) do corpo clínico do CTI do Hospital Odilon Behrens

BERTRAND BARROS DO MONTE

Graduação em Medicina pela Faculdade de Medicina Estácio de Juazeiro do Norte
Especialista em Medicina Intensiva pela Associação de Medicina Intensiva Brasileira - AMIB
Pós-graduação em Cardiologia pela Universidade São Judas Tadeu - São Paulo - SP

BRUNO VIEIRA DE ANDRADE

Graduação em Medicina pela Universidade Federal da Bahia.
Especialista em Medicina Intensiva pela Associação de Medicina Intensiva Brasileira-AMIB.
Pós-graduação em Cardiologia pela Faculdade IPEMED de Ciências Médicas - Salvador/BA.

BRUNO MAX BORGUEZAN

Graduação em Medicina pela Universidade Estadual do Rio de Janeiro
Clínica Médica pela Universidade do Rio de Janeiro UNIRIO
Homeopatia pela Fundação Homeopática Benoit Mure UFSC
Medicina do Trabalho pela Funorte (Montes Claros)
Medicina do Tráfego pela Abramet
Mestrado em Ciências Médicas pela UERJ
Ultrassonografia pela UNISOM Associado a SBUS
Gestão de Fluxo de Pacientes pelo Hosp. Albert Einstein
Título de Especialista em Medicina de Família e Comunidade pela AMB
Habilitação em Perícia Judicial pela CONPEJ

CAIO MANLIO PAES SERODIO

Graduação em medicina pela universidade Iguazu-RJ
Pós-graduação em cardiologia pela Faculdade Ciências Médicas - MG
Pós-graduação em cardiologia contemporânea pelo instituto nacional de cardiologia do hospital Laranjeiras - RJ
Pós-graduação em Nutrologia pela ABRAN
ECOCARDIOGRAFIA Básica e avançada pelo CETRUS

CAMILA LARA DE LA BARRERA

Graduação em Medicina pela Universidade de Medicina CLAEH, Uruguai
Revalidação do diploma de Medicina pelo Revalida, expedido pela Universidade Federal de Rio Grande do Sul (UFRGS)
Especialização em Cardiologia no Instituto de Cardiologia Dante Pazzanese, São Paulo e no Instituto de Cardiología de Porto Alegre.
Curso de eletrocardiografia na Universidade de Montevideo, Uruguai.
Curso de multiim�genologia cardíaca na Universidade de Montevideo, Uruguai.
MBA de gestão de empresas em saúde na Universidade de Montevideo, Uruguai.

CARLA ALEJANDRA DÁVILA CABALLERO

Especialização em cardiologia, Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia, São Paulo.
Especialização em Reabilitação cardiovascular, provas funcionais e métodos gráficos, Instituto Dante Pazzanese de Cardiología, São Paulo.
Médica da Ergometria do Hospital do coração-HCor, São Paulo.

CARLOS ALBERTO FERREIRA

Graduação em Medicina pela Faculdade de Medicina de Barbacena - FAME - MG
Residência Médica em Clínica Médica pela Santa Casa de Belo Horizonte - MG
Residência Médica em Cardiologia pelo Hospital Madre Teresa - Belo Horizonte – MG
Médico cardiologista na Clínica Mais Medical - Ponte Nova/MG

Membro (plantonista) do corpo clínico da Unidade Coronariana do Hospital Arnaldo Gavazza - Ponte Nova/MG

CARLOS OTÁVIO MAGALDI FILHO

Graduação em Medicina pela Fundação Educacional Serra dos Órgãos - FESO, Teresópolis – R.J.

Especialização em Cardiologia pela Universidade Federal de Juiz de Fora – MG

Especialização em Ecocardiografia pela Universidade Federal de Juiz de Fora – MG

Professor assistente I da disciplina de Semiologia prática (2012 a 2024) na

Faculdade de Medicina Unipac, Juiz de Fora – MG

Diretor clínico da Clínica Centrocór Imagem Exames Cardiovasculares - Hospital São Vicente de Paulo de Juiz de Fora – MG

Consultório: Hospital HSVP, Juiz de Fora – MG

CHRISTIANE KOBAYASHI MANTOVI

Graduação em medicina pela UNESA-Universidade Estácio de Sá- RJ

Graduação em farmácia pela UFRJ-Universidade Federal do Rio de Janeiro-RJ

Pós-graduação *lato sensu* em cardiologia pelo Hospital Universitário Antônio Pedro-UFF-Universidade Federal Fluminense-RJ

Cardiologia clínica e clínica médica do hospital CHN-DASA-RJ

Membro (plantonista/rotina) do corpo clínico unidade coronariana do Hospital Icarai-RJ

Membro (plantonista) do corpo clínico da unidade de emergência cardiológica do Centro Hospitalar São Lucas – RJ

Membro (plantonista) do corpo clínico da unidade de terapia intensiva do Hospital Israelita Albert Sabin da Rede São Luiz-RJ (2012 – 2020)

Membro (plantonista) do corpo clínico da unidade de terapia intensiva do Hospital Federal do Andaraí-RJ, entre 2014 e 2016.

CLAUDIA GOMES DOMINGUES BARCELOS

Graduação em medicina pela Univaço - Ipatinga

Especialização em cardiologia pelo Instituto Biocor - Rede D'Or - Belo Horizonte

Membro da equipe de cardiologia do Hospital Mareio Cunha - Ipatinga

Membro (hospitalista) do corpo clínico do Hospital Mareio Cunha - Ipatinga

Membro (cardiologista) do corpo clínico da Clínica Núcleo Digestivo - Ipatinga

CLAUDIO ALVES SENNE

Graduação em medicina pela Universidad Estatal Mayor de San Simon Bolivia.

Revalidação de diploma UFC Universidade Federal do Ceará

Cardiologia clínica ambulatorial e hospitalar

Especialização em cardiologia pelo hospital da Beneficência Real Portuguesa de São Paulo

Incor São Paulo métodos gráficos.
Consultório de cardiologia
Ergometria laboratorios
Atuação em Cardiologia clínica ambulatorial e hospitalar

DEVISON THIAGO AQUINO FREITAS

Graduação em medicina pela Universidade Iguazu Campos Itaperuna RJ
Pós-graduação em cardiologia Iatu Sensu,
Médico plantonista da cardiologia hospital Aroldo tourinho em monte claros,
Médico Rotina do hospital Santa Casa de Porteirinha

DELFINO DA COSTA MACHADO FILHO

Graduação em Medicina pelo Instituto Master de Ensino Presidente Antônio Carlos -
IMEPAC Araguari
Pós-graduação em Cardiologia pelo Hospital Santa Casa de Misericórdia de Belo
Horizonte MG
Pós-graduação em Cardiologia intervencionista no Hospital Ruy Azeredo GO.
Membro do corpo clínico da Unidade de Terapia Intensiva cardiológica do Hospital
HUGOL de Goiás.

DIANA SHIMODA NAKASAKO

Graduação em Medicina pela Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de
Misericórdia de São Paulo
Formação em Cirurgia Geral e Cirurgia Cardíaca no Hospital da Santa Casa de
Misericórdia de São Paulo
Cirurgião Cardíaco assistente da disciplina de Cirurgia Cardíaca da Santa Casa de
Misericórdia de São Paulo

DIEGO FARIAS COSTA

Graduação em Medicina pela Unifenas - Alfenas
Residência Médica em Clínica Médica pela ASAMAS - Jaguariúna-SP
Residência Médica em Cardiologia pelo Hcor - São Paulo - SP
Especialista em Cardiologia pela Sociedade Brasileira de Cardiologia - SBC
Especialista em Ecocardiografia pelo Hcor- São Paulo

EDSON MAGNO DE MACEDO JÚNIOR

Graduação em Medicina pela Universidade Federal da Paraíba - UFPB, João
Pessoa - PB
Especialização em Cardiologia no PROCAPE - Universidade de Pernambuco UPE,
Recife - PE
Especialização em Ecocardiografia no PROCAPE - Universidade de Pernambuco
UPE, Recife - PE

EDUARDO MENEZES DE ARAÚJO JÚNIOR

Graduação em Medicina pela Universidade Federal de Pernambuco
Pós-graduação em Cardiologia pela Universidade Federal de Pernambuco
Pós-graduação em Ecocardiografia pela Universidade Católica de Pernambuco.

ELAINE CRISTINA GOROBETS FURQUIM

Graduação em Medicina pela Faculdade de Medicina do ABC
Residência Médica em cardiologia pediátrica pelo Hospital do Coração de São Paulo
Especialização em Eletrofisiologia clínica pelo Instituto Dante Pazzanese
Especialização em Ergometria e Reabilitação Cardíaca clínica pelo Hospital do Coração de São Paulo
Pós-graduação em medicina do esporte - Centro estudos de Fisiologia do Exercício- UNIP- São Paulo
Pós-graduação em Cardiologia- Hospital Israelita Albert Einstein- São Paulo
Médica adjunta do serviço de Ergometria e Reabilitação Cardíaca adulto e infantil do Hospital do Coração de São Paulo

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

ÉRIC SANDERS GOMES

Graduação em medicina pela Universidade Hector A. Barceló – Argentina
Revalidação pela UFPB
Pós-graduação em Terapia Intensiva pela AMIB
Pós-graduação em Reumatologia pelo IPMED – BH
Especialista em Clínica Médica pela SBCM

ERICA BRAGATO PARDINI ELIAS

Graduação em Medicina pela Faculdade de Ciências Médicas de Santos- UNILUS
Residência Médica em Clínica Médica pela Universidade de Taubaté-SP.
Residência Médica em Cardiologia pelo Hospital do Coração -SP (Hcor).
Especialização em Ecocardiografia pela Santa Casa de Misericórdia de Santos-SP.
Médica cardiologista no Ambulatório de Especialidades Médicas da Prefeitura de Santos.

EVELINE TEIXEIRA TENÓRIO DE LIMA

Graduação em Medicina pela Escola de Ciência Médicas de Alagoas

Residência Médica em Cardiologia pelo Hospital da Agro-Indústria do Açúcar e Alcool de Alagoas
Área de Atuação na Área de Estimulação Cardíaca Eletrônica Implantável pela Sociedade Brasileira de Cardiologia - SBC/SBCC/AMB
Pós-Graduação em Cardiologia pela Fundação Educacional Lucas Machado - Escola de Ciências Médicas de Minas Gerais
Especialização em Estimulação Cardíaca Artificial, Eletrofisiologia Não Invasiva e Diagnóstico Computadorizado pelo Instituto "Dante Pazzanese" de Cardiologia - São Paulo/SP
Cardiologista Clínica e Estimulista do Hospital do Coração de Alagoas - Maceió/AL
Cardiologista Clínica e Estimulista do Hospital Memorial Arthur Ramos - Rede D'Or - Maceió/AL . Cardiologista Clínica, Estimulista do Hospital da Cidade - Maceió/AL
Cardiologista de Clínica Prevencor - Maceió/AL

EVERTON RAFAEL BARBOSA DA SILVA

Graduação em Medicina pela Universidade de Santo Amaro (UNISA) – SP.
Pós-graduação *Lato Sensu* em nível de especialização, atenção primária à saúde, pela UFPE.
Residência em Clínica Médica pelo centro universitário FMABC
Médico residente em cardiologia clínica pelo instituto Dante Pazzanese de cardiologia (IDPC - SP)
Membro (plantonista) do corpo clínico da UTI cardiológica do Hospital Municipal de Clínicas - HC SBC (São Bernardo do Campo).
Membro (plantonista) do corpo clínico do pronto socorro cardiológico e uti cardiológica hospital rede D'Or São Luiz São Caetano do Sul
Membro (plantonista) do corpo clínico do pronto socorro cardiológico e uti cardiológica Hospital Rede D'Or são Luiz unidade Jabaquara
Membro (plantonista) do corpo clínico da UTI geral rede D'Or Hospital Brasil unidade Mauá, Hospital Ribeirão Pires e São Luiz unidade Jabaquara

FÁBIO GONZAGA MOREIRA

Graduação em Medicina pela Faculdade de Ciências Médicas de Santos - Centro Universitário Lusíada
Especialização em Cardiologia pelo Hospital Beneficência Portuguesa de São Paulo
Pós-graduação em Cuidados Paliativos pelo Hospital Israelita Albert Einstein - HIAE - São Paulo
Cardiologista clínico ambulatorial da rede Amil Saúde
Cardiologista clínico ambulatorial da rede Dr Consulta

FILIPPE LEITE CURTY MARQUES

Graduação em medicina na faculdade nova Iguaçu- campos Itaperuna
Pos-graduação em cardiologia no Instituto de Pós-graduação Médica do Rio de Janeiro IPGMRJ com prática no hospital (Instituto Estadual de Cardiologia Aloysio de Castro - IECAC)
Pos graduação em ecocardiografia - Dr Fernando Morcerf

Médico cardiologista - Hospital Rede Dor Macaé
Médico cardiologista - Hospital Municipal de Macaé

FLÁVIA THAÍS DÁVILA

Graduação em Medicina pela Faculdade de Ciências Biomédicas de Cacoal -RO
Residência Médica em Cardiologia pelo Hospital Santa Casa de Curitiba
Especialista em Cardiologia pela Sociedade Brasileira de Cardiologia-SBC
Médica plantonista da UTI cardiológica do Hospital São Marcelino Champagnat -
Curitiba- PR
Médica plantonista na Unidade de Dor torácica do Hospital Santa Cruz - Curitiba-PR

FLAVIANA ESTHER COIMBRA SILVA

Graduação em Medicina pela universidade José do Rosário Vellano - Unifenas BH –
MG.
Pós-graduação em Cardiologia pelo Hospital Santa Casa de Misericórdia de Belo
Horizonte MG.
Pós-graduação em Ecocardiografia pelo Hospital Santa Casa de Misericórdia de
Belo Horizonte – MG.
Membro do corpo clínico da equipe de pronto atendimento cardiológico do Hospital
Mater Dei Belo Horizonte – MG.
Membro do corpo clínico da equipe da UTI Coronariana Procordis do Hospital Santa
Casa de Belo Horizonte – MG.

FLÁVIO ARAÚJO MOTTA

Graduação em Medicina pela universidade gama filho
Especialista em Cardiologia pela Sociedade Brasileira de Cardiologia - SBC
Especialista em Estimulação cardíaca artificial - Sobrac
Residência em eletrofisiologia invasiva e Estimulação Cardíaca Artificial - Hospital da
Beneficência portuguesa de São Paulo
Chefe do serviço de eletrofisiologia invasiva e Estimulação Cardíaca Artificial da
Cardiolife - RJ
Coordenador da Cardiolife medical care - Florida /US
Research clinical - HCA Oak hill Brooksville Florida / US

FLÁVIO AUGUSTO DE ALMEIDA RANGEL

Graduação em Medicina pela Escola Bahiana de Medicina
Residência médica em Cardiologia pela Fundação Bahiana de Cardiologia
Membro (plantonista) do corpo clínico da UTI Cardiológica do hospital EMEC - Mater
Dei - Feira de Santana-BA
Preceptor da Residência de Cardiologia do Hospital Dom Pedro de Alcântara - Feira
de Santana BA

FRANCISCA MARIA ARAÚJO DA SILVA

Graduação em Medicina pela UNISUL- Universidade do Sul de Santa Catarina – Tubarão – SC.

Especialização em Cardiologia pela IPEMED DE CIÊNCIAS MÉDICAS. Brasília – DF.

Cardiologia Clínica ambulatorial na UNICLÍNICA em Brasília – AC.

Cardiologista Clínico ambulatorial e teste ergométrico na clínica popular Santa Maria em Rio Branco – AC.

Membro do corpo clínico da Unidade Básica de Saúde-Vitória (Rio Branco – AC)

GABRIELA TOCANTINS TEPEDINO

Graduação em Medicina pela Universidade Iguazu (Unig)

Pós-graduação Lato Sensu em Cardiologia na Santa Casa de Misericórdia do Rio de Janeiro

Especialização em Ergometria pelo Instituto de Cardiologia do Rio de Janeiro

Pós-graduação em Nutrologia pela universidade Veiga de Almeida

Pós-graduação em síndrome metabólica pela Abran

GABRIELLA ASSINK DE CASTRO

Graduação em Medicina pela Universidade do Planalto Catarinense (UNIPLAC)

Especialização em Clínica Médica pelo Hospital da Cruz Vermelha Filial do Paraná

Especialização em Cardiologia pelo Hospital da Cruz Vermelha Filial do Paraná

Membro do corpo clínico da Cardiologia do Hospital da Cruz Vermelha Filial do Paraná

GELTON FONTELES

Médico formado com distinção acadêmica Magna Cum Laude pela Universidade Federal do Ceará.

Especialização em Cardiologia. Faculdade Verbo Educacional, VERBOEDU.

Pós-graduação em Ecocardiografia. Centro de Ensino em Tomografia, Ressonância e Ultrassonografia, CETRUS.

Mestre em Ciências da Saúde pela Universidade Federal do Ceará.

Professor do curso de Medicina na Universidade Federal do Ceará - Campus Sobral.

Professor no curso de Medicina na Faculdade Uninta- Campus Sobral.

Médico coordenador e plantonista das Unidades de Terapia Intensiva no Hospital Regional Norte de Sobral.

GISELLE ALVES DE ANDRADE

Graduação em medicina pela Universidade Federal de Minas Gerais,

Residência em Clínica Médica pela Santa Casa de Misericórdia de Passos

Residência em Cardiologia pela Universidade Federal de Uberlândia. Cardiologista no Hospital de Clínicas da Universidade Federal de Uberlândia/EBSERH e

plantonista do Hospital Santa Genoveva/Mater Dei

GISELLE LAURITZEN DUARTE

Graduação em Medicina pela Faculdade Pernambucana de Saúde- PE
Especialização Médica em Cardiologia pelo PROCAPE
Pós-graduação em Ecocardiografia pelo ECOPE (Escola de Ecocardiografia de Pernambuco)
Médica Plantonista da Emergência do Hospital Dom Helder Câmara
Médica Diarista do Hospital Dom Helder Câmara

GLEDYSON WESLEY FREIRE LIMA

Graduação em medicina pela Universidade Federal do Piauí
Residência em Clínica Médica pela Universidade Federal do Piauí
Pós-graduação em Medicina Intensiva pela AMIB
Médico residente em Cardiologia pelo Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia

GRAZIELE BUZELLI TEIXEIRA

Graduação em Medicina pela Faculdade de medicina de Petrópolis -RJ
Especialização em cardiologia pelo Instituto de Moléstias Cardiovasculares (IMC) SJRP-SP
Especialização em ergometria pelo Instituto de Moléstias Cardiovasculares (IMC) SJRP-SP
Especialização ecocardiografia: Beneficiencia Portuguesa de São José do Rio Preto, SP
Membro do corpo clínico da Santa Casa de Dracena

GUILHERME MARCOS LEVY LAMELLA

Graduação em Medicina pela Faculdade Souza Marques Rio de Janeiro
Clínica médica - Casa de saúde São José
Cardiologista - Pro cardiaco
Fellow em arritmia do InCor/HCFMUSP
Pós-graduação em Cardiologia do esporte - Ipanema Health Club
Pós-graduação em Emergência - IDOR
Pós-graduação em Terapia intensiva pelo - Hospital Sirio Libanês
Pós-graduação em Cuidado paliativo - Casa do cuidar
Membro do corpo clínico do Hospital Copa Star (cardio-intensiva)

GUILHERME RUIZ POLATTO

Graduação em medicina pela universidade Brasil - Fernandópolis - São Paulo
Residência em clínica médica pela FAMEMA - Faculdade de Medicina de Marília - São Paulo
Residência em cardiologia pela UNICAMP - Universidade Estadual de Campinas - SP

Membro (plantonista) do corpo clínico da UTI da residência de clínica médica da UNICAMP

Membro (plantonista) do corpo clínico da UCO na casa de saúde Campinas - São Paulo

GUSTAVO CATIZANI FARIA OLIVEIRA

Graduação em Medicina pela Universidade Federal de Minas Gerais

Especialização em Clínica Médica: Hospital Biocor RedeDor (Belo Horizonte)

Especialização em Cardiologia: Hospital Biocor RedeDor (Belo Horizonte)

Membro do Corpo Clínico do Hospital Biocor RedeDor (Belo Horizonte)

GUSTAVO MELLO GOMES DE MATOS

Graduação em Medicina pela Universidade de Uberaba, Uberaba – MG

Especialização Médica em Cardiologia pelo Hospital Beneficência Portuguesa de São Paulo – SP

Especialização em Cardiologia Intervencionista e Hemodinâmica Hospital Beneficência Portuguesa de São Paulo.

Médico Cardiologista intervencionista na Pontifícia Universidade Católica de Campinas

Médico Cardiologista intervencionista no Hospital do Coração de Campinas

Médico Cardiologista intervencionista no Hospital Vera Cruz de Campinas

Médico Cardiologista intervencionista no Hospital Galileo de Valinhos

HELIO JOSÉ DE CAMPOS FERRAZ FILHO

Graduação em Medicina pela Universidade Gama Filho (2008)

Pós-graduação em Cardiologia Instituto De Pós-graduação Médica Do Rio De Janeiro (IPGMRJ)- 2010-2012

HEMERSON CASADO GAMA

Graduação em medicina, pela faculdade de medicina da universidade Federal de Alagoas
Residência em Cirurgia Cardiovascular adulta e pediátrica, no instituto de doenças cardiovasculares da Santa Casa de Maceió

Fellowship em clínica médica, no Hospital St Luke, da Universidade de Temple,

Fellowship em cirurgia cardiovascular adulta e pediátrica, no Hospital Geral de

Dorchester Hospital cardiovascular adulta e pediátrica, no New England

and Children's Hospital of Boston da Universidade de Harvard

Fellowship em cirurgia cardiovascular adulta e pediátrica, no hospital John Radcliffe,

Residência em cirurgia cardiovascular adulta e pediátrica e cirurgia torácica, na Universidade de Glasgow

Cirurgião cardiovascular adulto e infantil e torácica sênior e chefe da UTI cardíaca do

do coração sul capixaba Dom Elias Peluzzo, Hospital Evangélico de Cacho

Cirurgião cardiovascular adulto e infantil Senior do Hospital do Coração de Alagoas

Cirurgião cardiovascular adulto e infantil do hospital Arthur Ramos

Cirurgião cardiovascular adulto e infantil da Santa Casa de Maceió

Cirurgião cardiovascular de marca passo e CDI

Pós-graduação em cirurgia endovascular pela Universidade Federal de São

Pós-graduação em cirurgia endovascular pelo IMIP, em Recife, PE.

Pós-graduação em medicina do sono pela universidade Federal de São Paulo

Pós-graduação em medicina hiperbárica, pela USP e Marinha do Brasil.

Alagoas Pós-graduação em Ciências da Saúde, na Universidade Federal de

Pesquisador da Fundação Oswaldo Cruz, Campus Manguinhos.

Consultor do ministério da saúde, para o programa de doenças raras

Médico cardiologista da prefeitura municipal da cidade de Pilar

Médico clínicista de eletrocardiograma das empresas telemedicina Morsch, portal

TME

HENRIQUE HEBER SOUSA JÚNIOR

Graduação em Medicina pela Universidade do Oeste Paulista, Presidente Prudente – SP

Especialização em Clínica Médica pela Irmandade da Santa Casa de Misericórdia de Santos – SP

Especialização em Cardiologia pela Irmandade da Santa Casa de Misericórdia de Santos – SP

Especialização em Ecocardiografia pela Irmandade da Santa Casa de Misericórdia de Santos – SP

Pós-graduação Lato Sensu em Medicina Intensiva pelo Centro Universitário Redentor - RJ

Membro (plantonista) do corpo clínico da UTI no Hospital Nossa Senhora da Piedade - Lençóis Paulista – SP

Responsável Técnico Serviço de Emergência – UPA Lençóis Paulista – SP

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-graduação em terapia intensiva - PEMI AMIB

Chefe desde 2016 setor de Clínica Médica Hospital Estadual Getúlio Vargas - Rj

Membro (cardiologista) do corpo clínico do Hospital Municipal Ronaldo Gazolla - Rj

Presidente e membro fundador da comissão de cuidados Paliativos - Hospital Estadual Getúlio Vargas - Rj

Preceptor de Clínica Médica faculdade medicina IdoMed - Rj

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

Membro do corpo clínico da equipe de Clínica Médica do Hospital João XXIII - MG

Membro do corpo clínico da equipe de Cardiologia do Hospital das Clínicas da UFMG

ISABELA GONÇALVES RIBEIRO

Graduação em Medicina pela Universidade Federal de Minas Gerais

Residência Médica em Clínica Médica pelo Hospital da Baleia - Belo Horizonte

Residência Médica em Cardiologia pelo hospital Socor - Belo Horizonte

Membro do corpo clínico do Hospital Metropolitano dr. Célio de Castro - Belo Horizonte

Professora das faculdades de medicina - Faculdade de Ciências Médicas de Minas Gerais e FAMINAS

JACQUELINE MARCELY OLIVEIRA

Graduação em Medicina pela Universidade Federal da Grande Dourados – MS

Residência em Clínica Médica - Hospital Universitário Universidade Federal da Grande Dourados – MS

Membro do corpo clínico da equipe de clínica médica do Hospital Santa Rita - Dourados – MS

Membro do corpo clínico do pronto socorro e UTI do Hospital Santa Rita – Dourados – MS

Membro (assistente/hospitalista) do corpo clínico do Hospital CASSEMS – Dourados – MS

JOÃO BATISTA CHERENE JÚNIOR

Graduação em Medicina pela Universidade Iguazu – Campus IV – RJ

Pós-graduação em cardiologia pelo Instituto de Pós-graduação médica do Rio de Janeiro

Médico concursado pela prefeitura de Campos dos Goytacazes para o serviço de Cardiologia – RJ

Membro do corpo clínico do Hospital Cardio Beda e Clínica Santa Maria - Campos dos Goytacazes – RJ.

Membro (plantonista) do corpo clínico da UTI do Hospital Escola Álvaro Alvim - Campos dos Goytacazes - Rj

JOELSON FREITAS LEITE

Graduação em Medicina pela Faculdade de Medicina de Itajubá. MG

Especialização em Cardiologia Clínica pela Beneficência Portuguesa de São Paulo - SP

Especialização em Terapia Intensiva pela AMIB no Hospital São Mateus em São Paulo - SP

Membro do corpo clínico do ambulatório de Cardiologia e do setor de Ergometria do Hospital Santa Isabel de Blumenau – SC.

Membro (plantonista) do corpo clínico da UTI Geral do Hospital Santa Isabel de Blumenau – SC

JOSÉ CARLOS FIGUEREDO

Graduação em Medicina pela Universidade Cristiana da Bolívia - UCEBOL

Diploma revalidado pela Universidade Federal de Goiás

Pós-graduação em Cardiologia clínica - IBCMED – SP

Pós-graduação em Ecocardiografia pela Universidade Católica de Pernambuco

Pós-graduação em medicina do trabalho FUNORTE

Título de especialista em medicina de família pela SBMFC

Membro (cardiologista) do corpo clínico ambulatório Centro Médico Feira Santana

Membro (cardiologista) do corpo clínico ambulatório Centro Médico Cícero Dantas

Membro (Clínica médica) do corpo clínico do Hospital Geral de Jeremoabo

Tutor acadêmico do curso de Pós-graduação em medicina de família - UNASUS

JOSÉ MÁRIO SOUSA GOMES FURTADO

Graduação em Medicina pela Faculdade de Medicina pela Universidade Estácio de Sá - RJ

Pós-graduação em Cardiologia pela UFF;

Médico Plantonista da Coronária do Hospital de Clínicas de São Gonçalo;

Médico Rotina no Hospital de Clínicas de São Gonçalo;

JOSÉ ROGERIO SANTOS RODRIGUES

Graduação de medicina pela Universidade Federal do Amazonas - Manaus – AM

Residência em Clínica Médica pelo Hospital Geral Cleriston de Andrade - Feira de Santana – BA

Residência Médica em Cardiologia pela Fundação Baiana de Cardiologia - Salvador – BA

Membro do corpo clínico da equipe de Cardiologia Clínica do Hospital Geral de Vitória da Conquista – BA

Membro do corpo clínico da equipe de Cardiologia Clínica do Instituto Brandão de Reabilitação (IBR) - Vitória da Conquista – BA.

Membro do corpo clínico da equipe de Cardiologia Clínica Hospital Samur- Vitória da Conquista

Membro (intervencionista) do corpo clínico da equipe do Serviço Atendimento Móvel de Urgência (SAMU -192) de Vitória da Conquista - BA

LEANDRO BELMIRO MARTINS

Graduação em Medicina pela Universidade de Cuiabá - UNIC

Residência Médica em Clínica Médica pela Secretaria Municipal de São Paulo
Especialização em Cardiologia pela Faculdade Medicina da Universidade de São Paulo - FMUSP InCor

Médico Diarista da UTI Cardiológica Pós-operatória e Invasiva do Hospital Salvalus - São Paulo-SP

LENNY GABRIELA GIESE URRESTI

Graduação em Medicina pela Universidade de Aquino Bolívia

Revalidação do diploma médico estrangeiro pela Universidade Federal do Acre

Residência em Clínica Médica pela Rede Mário Gatti - Hospital Prefeito Edivaldo Orsi, Campinas – SP

Residência em Cardiologia pela Faculdade de Ciências Médicas - FCM/UNICAMP, Campinas – SP

Fellow em Ecocardiografia pela Faculdade de Ciências Médicas - FCM/UNICAMP, Campinas – SP

Membro (plantonista) do pronto socorro cardiológico do Hospital Vera Cruz, Campinas - SP

Membro (plantonista) do pronto socorro cardiológico do Hospital de Clínicas da UNICAMP, Campinas - SP

Membro (plantonista) da unidade cardio-neuro-vascular do Centro Médico de Campinas, Campinas – SP

Membro (plantonista) da unidade coronariana da Casa de Saúde de Campinas, Campinas – SP

LEONARDO GIGLIO DRAGONE

Graduação em Medicina pelo Centro Universitário São Camilo

Clínica Médica pelo Hospital BP

Cardiologia pelo InCor-HCFMUSP

Hemodinâmica e Cardiologia Intervencionista pelo InCor-HCFMUSP

Membro do corpo clínico do Hospital BP

LEONARDO GOMES CARNEIRO

Graduação em Medicina pela Universidade Iguazu

Residência em Clínica Médica pelo

Residência em Cardiologia pelo Instituto Nacional de Cardiologia de Laranjeiras

Membro do corpo clínico do Hospital Municipal Lourenço Jorge

Pós-graduação em Terapia Intensiva pela AMIB

MBA em Gestão Empresarial e Finanças em Saúde pela Universidade Estácio de Sá.

Membro (Cardiologista) do corpo clínico do Hospital Santa Cecília

LEOPOLDINNE CABRAL GONÇALVES DE OLIVEIRA

Graduação em medicina pela universidade Gama filho (UGF)

Especialização em cardiologia pela Santa Casa de Misericórdia do RJ.

Especialização em ecocardiografia pelo instituto nacional de cardiologia do RJ

LÍVIA BOTELHO E SILVA

Graduação em Medicina pela Universidade Federal de Minas Gerais

Residência em Clínica Médica pelo Hospital Central da Aeronáutica - RJ

Residência em Cardiologia pelo Instituto Estadual de Cardiologia Aloysio de Castro

LIVIA HUCK

Graduação em medicina pela Universidade José do Rosário Vellano 2008

Estágio Instituto Interestadual de Cardiologia INTERCOR - Hospital Beneficência

Portuguesa São Paulo

Estágio Cardiogeriatría Instituto do Coração INCOR

LUAN CAVALCANTE MARQUES

Médico formado pela Universidade Federal do Ceará

Especialização em Cardiologia. Faculdade Verbo Educacional, VERBOEDU, Brasil.

Pós-graduação em Ecocardiografia. Centro de Ensino em Tomografia, Ressonância e Ultrassonografia, CETRUS.

Médico do Centro de Especialidades Médicas de Caucaia - CE e da DoutorMed Fortaleza - CE

LUANA FRANCISCA GONCHOREK DE PAULA

Graduação em Medicina pela Unicesumar - Centro Universitário de Maringá,

Maringá – PR

Especialização em cardiologia - HONPAR- Hospital Norte Paranaense, Arapongas – PR

Preceptora do ambulatório de Cardiologia da Unicesumar

Preceptora de Clínica médica no Hospital Memorial de Maringá

Membro (plantonista) do corpo clínico da UTI no Hospital Universitário Regional de Maringá.

Membro do corpo clínico da unidade de Emergência do Hospital Universitário Regional de Maringá

Membro do corpo clínico da Unidade de Emergência Cardiológica no Hospital Paraná.

Consultório: Cardioclinica, Maringá – PR

LUCAS BRANDÃO GONÇALVES

Graduação em Medicina pela Universidade Vila Velha - ES

Residência Médica em Clínica Médica pelo Hospital Estadual Jayme Santos Neves - ES

Residência Médica em Cardiologia pela Universidade Federal do Espírito Santo - UFES

Cardiologista Clínico do Hospital Estadual Dório Silva - ES

Médico Plantonista UCO do Hospital Meridional Praia da Costa - ES

Médico Plantonista UCO do Hospital Vila Velha - ES

Médico Plantonista do PS Cardiológico do Hospital Meridional Serra - ES

LUCIANA GONÇALVES DE OLIVEIRA

Graduação em medicina pela universidade Federal do Pará- UFPA

Especialização em Cardiologia pelo Hospital do Coração do Pará- HCOR

Membro do corpo clínico da equipe de UTI do hospital Central de Marabá/PA

Membro do corpo clínico cardiológico do Hospital Municipal de Marabá/PA

Mestranda do Programa de Pós-graduação em cirurgia e pesquisa experimental - CIPE- Universidade Estadual do Pará- UEPA

Professora da faculdade de medicina do estado do Pará- UEPA

Preceptora da Faculdade de Ciências Médicas do Pará

LUCIANO LEANDRO DA SILVA

Graduação em Medicina pela Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Uberlândia - MG.

Programa de Educação Médica Continuada em Cardiologia pelo Hospital de Clínicas da UFU - Uberlândia - MG.

Especialista em Medicina de Família e Comunidade - AMB.

Médico da Prefeitura Municipal de Uberlândia - MG.

LUIZ CESAR REBELO CLOS

Graduação em Medicina pela Universidade Federal do Pará-UFPA.

Residência Médica em Cirurgia Cardiovascular pela Benemérita Beneficente Portuguesa de São Paulo.

Membro (Assistente) do corpo clínico do Serviço de Ergometria do Hospital Adventista de Manaus.

Membro (Assistente) do corpo clínico do Serviço de Eletrocardiografia do Hospital Adventista de Manaus.

Membro (Assistente) do corpo clínico do Ambulatório de Cardiologia da Secretaria Municipal de Saúde de Manaus - SEMSA.

Membro (Assistente) do corpo clínico do Ambulatório de Cardiologia do Corpo de Bombeiros Militar do Amazonas.

MAGDA DE SOUZA BARBEIRO PEDROSA

Graduação em Medicina pela Faculdade de Medicina de Teresópolis - FESO, RJ

Pós-graduação em Cardiologia pela Fundação Getúlio Vargas - FGV

Pós-graduação Medicina do Trabalho -Universidade Estácio de Sá - UNESA

Estágio supervisionado em Ecocardiografia Hospital Beneficência Portuguesa - RJ

Médica concursada da Prefeitura de São José dos Campos - SP
Médica concursada da Prefeitura de Petrópolis - RJ

MAIRA DUARTE FERREIRA

Graduação em medicina pela Unifenas (Universidade José do Rosário Vellano - Alfenas MG)
Especialização em clínica médica Hospital Madre Teresa BH - MG
Especialização em cardiologia no Hospital Vera Cruz BH - MG
Especialização Ecocardiograma Hospital Madre Teresa BH - MG

MARCELO CANÊJO SÁ

Graduação em Medicina Universidade Federal de PE
Especialização em cardiologia pelo Funcordis - Unicordis / UPE
Pós-graduação em Cardiologia Intervencionista pelo Procape / Universidade de PE (UPE) Membro (cardiologista) do corpo clínico da emergência do Hospital Procape (UPE) e Preceptor de residência médica de Cardiologia do Procape (UPE) desde 2013
Membro (cardiologista intervencionista) do corpo clínico Hospitais Pelopidas Sillveira , Mestre Vitalino Caruaru-PE, e plantonista da rede dor PE, Hospitais Esperança Olinda, Esperança Recife e São Marcos.

MARCELO MELO MARTINS

Graduação em medicina pelo UNAERP - Universidade de Ribeirão Preto -SP
Estágio em Cardiologia Clínica reconhecido pela SBC - Sociedade Brasileira de Cardiologia pelo Instituto Domingo Braille e Beneficência Portuguesa de São José do Rio Preto - SP Estágio em Métodos Gráficos e Ergometria pelo INCOR de São José do Rio Preto - SP 7.

MARCO RODRIGO SÁBER

Graduação em medicina pela Faculdade de Taubaté – SP
Especialização em Cardiologia pelo Hospital de Clínicas de Curitiba /Universidade Federal do Paraná – PR
Cardiologia Clínica pelo Hospital Vita de Curitiba
Atuação médica (emergencista e cardiologia ambulatorial) para a Prefeitura de São José dos Pinhais - PR
Médico regulador do Serviço de Atendimento Móvel de Urgência (SAMU) de Curitiba – PR

MARIA CÉLIA GONÇALVES

Graduação em Medicina pela Universidad Mayor de San Simón/ Cochabamba - Bolívia
Revalidação MEC- Universidade Federal do Amazonas
Especialização Médica em Cardiologia pelo Instituto Mário Penna/Hospital Luxemburgo Belo Horizonte - Minas Gerais.

Pós-graduação Lato Sensu em Medicina do Trabalho pela Faculdade Verbo Educacional, credenciada ao MEC, Porto Alegre
Atendimento na Cardiologia do Hospital Municipal Padre Antônio Manoel da Rocha - Urandi- Bahia/ Atendimento Cardiologia do Consultório AMA -Urandi- Bahia/
Atendimento na Cardiologia da Clínica Biomed- Malhada - Bahia/ Atendimento na Cardiologia da Clínica Malu Castro Palmas de Monte Alto -Bahia.

MARIA CLARICE AKIL GONÇALVES

Graduação em Medicina pelo Centro Universitário Serra dos Órgãos (UNIFESO), Teresópolis/RJ
Pós-graduação em Cardiologia pelo Einstein, São Paulo/SP
Pós-graduação em Cardiointensivismo pelo Cetrus, São Paulo/SP
Médica rotina da unidade cardiointensiva e cardiologia do Hospital Oeste D'Or, Rio de Janeiro/RJ
Médica rotina da clínica médica do Hospital Bangu, Rio de Janeiro/RJ

MARIA YANNICK DE MONTREUIL CARMONA

Graduação em Medicina pela Faculdade de Medicina de Vassouras- Universidade Sul Fluminense - RJ
Residência Médica em Cardiologia pela Santa Casa de Ribeirão Preto
Mestrado em doenças infecto parasitárias no HC de Uberaba MG
Cardiologista Clínica e médica plantonista da UTI do Hospital Santa Isabel - Blumenau - Santa Catarina

MARIANA DE PAULA PERES

Graduação em Medicina pela Universidade Estadual de Londrina-PR
Residência Médica em Clínica Médica pelo Hospital Regional Hans Dieter Schmidt em Joinville-SC
Residência Médica em Cardiologia pelo Instituto de Cardiologia de Santa Catarina em São José-SC
Membro (plantonista) do corpo clínico do Pronto Socorro Cardiológico do Hospital e Maternidade Marieta Konder Bornhausen em Itajaí-SC
Membro (plantonista) do corpo clínico do Pronto Socorro do Hospital Unimed Litoral em Balneário Camboriú-SC
Atuação em Ambulatório de Cardiologia e Teste Ergométrico na Clínica Medcal Saúde em Balneário Camboriú-SC
Atuação em Ambulatório de Cardiologia na Clínica Interblu em Balneário Camboriú-SC
Atuação em Teste Ergométrico e Farmacológico para Cintilografia do Miocárdio na Clínica Nuclear Litoral em Itajaí-SC

MARÍLIA GUERRA DE MIRANDA

Graduação em Medicina pela Universidade Federal de Alagoas

Pós-graduação em cardiologia clínica pelo PROCAPE - Universidade de Pernambuco

Pós-graduação em ecocardiografia pela Universidade de Pernambuco/PROCAPE

Médica plantonista em cardiologia pelo Hospital Geral do Estado de Alagoas

Médica plantonista em ecocardiografia pelo Hospital Geral do Estado de Alagoas

Médica plantonista em ecocardiografia pelo Hospital do Coração Alagoano Adib Jatene

MAICON LIMA ANTONIO

Graduação em Medicina pela Universidade do Estado do Rio de Janeiro - RJ

Pós-graduação em Cardiologia pelo Instituto de Pós-graduação Médica do Rio de Janeiro

Especialização em Ecocardiografia

Atuação nos hospitais da rede pública e privada da cidade do Rio de Janeiro (Terapia intensiva)

Membro (ecocardiografista) do corpo clínico do Hospital Che Guevara (Marica) e rede de clínicas populares no Rio de Janeiro

MICHELLE MOURA DE SOUSA

Graduação em Medicina pela Universidade de Pernambuco- UPE

Especialização em Cardiologia Clínica pelo HC - UFPE

Pós-graduação em Ecocardiografia Doppler pela ECOPE (Universidade Católica de Pernambuco)

Membro do corpo clínico do ambulatório de Cardiologia e setor de Ecocardiograma da Hapvida.

Membro (plantonista) do corpo clínico do Hospital Otávio de Freitas (Estado de Pernambuco - PE)

Membro (plantonista) do corpo clínico da Policlínica Amaury Coutinho (Município de Recife - PE)

MIRNA ALVES FEO DA SILVA

Graduação em Medicina pela Faculdade de Medicina de Petrópolis

Especialização em Cardiologia pelo Instituto do Coração do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

Fellowship em cardiopatias congênitas pelo Instituto do Coração do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

MONALINE DE LIMA MEDEIROS

Graduação em Medicina pela Unifenas – BH

Especialização em Clínica Médica reconhecida pela Sociedade Brasileira de Clínica Médica - Equipe Dr Anselmo Dornas e Dr Andres de La Flor Lenti

Especialização em Cardiologia reconhecida pela Sociedade Brasileira de Cardiologia - Hospital Felício Rocho

Membro do corpo clínico das equipes de Cardiologia e Clínica Médica no Hospital e Maternidade de Nova Olímpia

Membro (plantonista) do corpo clínico da UTI adulto do Hospital Santa Ângela em Tangará da Serra

Membro (diretora administrativa) do corpo clínico do Hospital e Maternidade Nova Olímpia

MONIQUE DE SOUZA JARDIM

Graduação em medicina pela Faculdade Medicina Souza Marques.

Pós-graduação em cardiologia pela Santa Casa de Misericórdia do Rio de Janeiro.

MURILO DE ALBUQUERQUE LIMA

Graduação em medicina pela Universidade Nove de Julho - São Paulo/SP

Especialização em Clínica Médica pela Santa Casa de Santos

Especialização em Cardiologia pela Santa Casa de Santos

NATALIE CHRISTINE BRAZ FERNANDES

Graduação em medicina pela Universidade Potiguar (UnP) - Natal/ RN 2013

Residência médica em Clínica Médica pela Universidade Federal do Rio Grande do Norte - HUOL/ UFRN

Especialização em cardiologia pelo InCor (Instituto do Coração) do HMUSP (Hospital da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo - SP 2020)

Especialização em ecocardiograma pelo InCor (Instituto do Coração) do HMUSP (Hospital da Faculdade de | Medicina da universidade de São Paulo - SP 2023 3.

NATHALIA TROMBINI BELARMINO CALLERI

Graduação em Medicina pela universidade metropolitana de Santos - UNIMES - São Paulo

Pós-graduação em Cardiologia pelo Hospital Israelita Albert Einstein - HIAE - São Paulo

Residência Médica em Cardiologia pelo Instituto Prevent Senior - São Paulo

Fellowship em Ecocardiografia pelo Instituto de Radiologia da Faculdade de Medicina da USP - InRad - São Paulo

Membro (plantonista) do corpo clínico da unidade de pós-operatório de Cirurgia

Cardíaca e Unidade Cardiointensiva do Hospital Sancta Maggiore ITAIM - São Paulo

Membra visitadora do corpo clínico da Rede Intermedica - Hospital Salvalus - São Paulo

Membra (plantonista) do corpo clínico do PS Cardiológico Hospital Villa Lobos - Rede D'or - São Paulo

NICOLLI DA MOTA MOSSINI FURTADO

Graduação em Medicina pela Universidade Iguazu/ UNIG (Campus Nova Iguazu - RJ)

Especialista em Clínica Médica pela Fujicare - Curitiba/PR
Especialista em Cardiologia pelo Instituto de Neurologia e Cardiologia de Curitiba-
INC Cardio
Membro (plantonista) do corpo clínico da unidade de Pronto Atendimento
Cardiológico do Hospital Sugisawa- Curitiba/ PR
Médica do ambulatório de Cardiologia da CIM Paraná Clínicas - São José dos
Pinhais/ PR

NOÊMIA DA COSTA

Médica com Graduação pelo Instituto Master de Ensino Presidente Antônio Carlos -
IMEPAC Araguari.
Pós-graduação em Cardiologia pelo Hospital Santa Casa de Misericórdia de Belo
Horizonte MG.
Pós-graduação em Ecocardiografia pelo Hospital Santa Casa de Misericórdia de
Belo Horizonte MG.
Pós-graduação em perícia médica pela Faculdade Unimed de Belo Horizonte MG.
Médica concursada para atuação em cardiologia clínica pela Secretaria de Estado
de Governo do Distrito Federal-GDF.

PATRÍCIA NEVES XIMENES

Graduação em Medicina pela Faculdade de Medicina UNIPAC - Juiz de Fora – MG
Especialização em Cardiologia pelo Hospital Beneficência Portuguesa de São Paulo
– SP
Especialização em Eletrofisiologia Clínica pelo Instituto Dante Pazzanese de
Cardiologia – SP
Pós-graduação em Medicina Legal pela Universidade UNYLEYA - São Paulo – SP
Membro (plantonista) do corpo clínico do Hospital Albert Einstein São Paulo – SP
Membro (plantonista) do corpo clínico do Hospital Beneficência Portuguesa de São
Paulo – SP.
Membro (plantonista) do corpo clínico na Rede Prevent Sênior, São Paulo – SP.

PAULA CRISTIANA CALAMITA QUIROGA

Graduação em Medicina pela Universidade do Oeste Paulista – SP
Especialização em Clínica Médica pelo Hospital Regional de Presidente Prudente –
SP
Especialização em Cardiologia pelo Hospital Regional de Presidente Prudente – SP
Membro (cardiologista clínica) do corpo clínico do Pronto Socorro do Hospital Nove
de Julho em São Paulo - SP
Membro do corpo clínico do Ambulatório da Prevent Senior - São Paulo – SP

PAULA DE MENDONÇA SENRA

Graduação em Medicina pela Faculdade São Leopoldo Mandic - Campinas
Residência em Clínica Médica pelo Hospital Ermelino Matarazzo - SP

Residência em Cardiologia Clínica pela Santa Casa de São Paulo - ISCMSP
Atual fellow em Cardiologia de Precisão pelo CardioGen - Incor

PAULO CÉSAR LOUZADA DE ALMEIDA

Graduação em medicina pela Universidade Iguazu - RJ.
Pós-graduado em Cardiologia pela Unigranrio - RJ
Pós-graduado em Ecocardiografia Fetal pela Cereus
Ecocardiografia Básica e avançada pela Cetrus
Ergometria curso de imersão pela Cetrus
Doppler venoso e arterial de membros inferiores pela Cetrus

PRISCILA IAMUSA 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
Membro do corpo clínico na equipe de Ergometria no Hospital Sirio Libanês - São Paulo -SP
Membro do corpo clínico na equipe de Clínica Médica no Estado de São Paulo -SP

PRISCILLA VICENTE LISTA

Graduação em Medicina pela Universidade Positivo. Curitiba-PR
Residência médica em clínica médica pelo Hospital Angelina Caron
Residência médica em cardiologia pelo Hospital Angelina Caron
Membro (plantonista) do corpo clínico da UTI transparente e coronária - Hospital Angelina Caron.
Membro (cardiologista) do corpo clínico do hospital Sisnor Campo Mourão.

RENAN MURILO DIAS DE MORAES

Graduação em Medicina pela Universidade Uniderp - Campo Grande - MS
Residência em Cardiologia pelo Instituto de Molestias Cardiovasculares (IMC) - SJRP - São Paulo
Membro (plantonista) do corpo clínico da Unidade Coronariana - IMC - SJRP- São Paulo
Membro (plantonista) do corpo clínico da Unidade Terapia Intensiva do Hospital Beneficência Portuguesa - SJRP - São Paulo

RENATO CABRAL DE PAULA

Graduação em Medicina pela Universidade de Vassouras - Vassouras - Rio de Janeiro
Residência em Clínica Médica pela Secretaria de saúde do Distrito Federal - Hospital Regional do Paranoá - Distrito Federal

Residência em cardiologia pelo Instituto de Cardiologia do Distrito Federal /
Universidade de Brasília - DF
Membro do corpo clínico de General Medicine do Wyong Hospital, New South
Wales, Australia

RICARDO ANDRÉ SILVA SOUSA

Graduação em Medicina pela UNICEUMA - Universidade Ceuma
Pós-graduação Lato Sensu em Cardiologia pela IPEMED de Ciências Médicas
Pós-graduação em Ecocardiografia pela ECOPE
Especialização em Saúde da Família pela Universidade Federal do Ceará
Professor - Afya Santa Inês
Cardiologista - Prefeitura Municipal de Zé Doca - MA

RICARDO JORGE BOULHOSA BEZERRA

Graduação em Medicina pela Universidade Federal do Pará
Estágio em Clínica Médica: Hospital Camilo Salgado:Ananindeua-Pará
Estágio em Cardiologia:Hospital Camilo Salgado-Ananindeua-Pará.
Pós-graduação em Cardiologia:Faculdade de Ciências Médicas de Minas Gerais.
Membro do corpo clínico do Ambulatório de Cardiologia do Hospital Prime da
Unimed-Belém-Pará
Cardiologista concursado da Secretaria Municipal de Saúde-Belém-Pará.

RICARDO MARINHO DA COSTA

Graduação em Medicina pela Instituto Tocantinense Presidente Antônio Carlos Porto
Pós-graduação em Cardiologia pela IPEMED BRASÍLIA;
Médico Plantonista da UTI do Hospital São Pedro de Alcântara na cidade de Goiás-
GO;
Médico cardiologista na cidade de Guaraitá GO;

RÍZIA KÉREM GONÇALVES MARTINIANO

Graduação em Medicina pelo Centro Universitário do Espírito Santo (UNESC)
Residência em Clínica Médica pelo Hospital César Leite.
Residência em Cardiologia pelo Hospital Evangélico de Belo Horizonte.
Pós-graduação *Latu Sensu* com Especialização em Ecocardiografia pelo Hospital
Evangélico de Belo Horizonte.
Membro do corpo clínico da Terapia Intensiva, Cardiologia do Hospital Mater Dei de
Belo Horizonte.
Membro do corpo clínico da Terapia Intensiva, Clínica Médica do Hospital Biocor de
Belo Horizonte.
Membro do corpo clínico da Terapia Intensiva, Cardiologia do Hospital Santa Casa
de Misericórdia de Belo Horizonte.

ROBERTA PASSAGLIA BOLINA

Médica pela Faculdade de Minas - Faminas BH

Especialização em Clínica Médica no hospital Socor pela SBCM

Especialização em Cardiologia no Hospital São Francisco de Assis pela SBC

Membro (hospitalista) do corpo clínico do Hospital Santa Casa de Misericórdia de Belô Horizonte

Membro (hospitalista) do corpo clínico CTI Pós-operatório Santa Casa de Misericórdia de Belo Horizonte

ROBSON AMARO DO NASCIMENTO XISTO

Graduação em Medicina pela Universidade Federal de Alagoas (UFAL)

Residência em 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 Sensu* com especialização em Ecocardiografia pela Universidade Católica de Pernambuco

Membro do corpo clínico da Cardiologia e Terapia Intensiva do Hospital da Unimed Recife

Membro do corpo clínico da Terapia Intensiva do Hospital Dr Clodoaldo Rodrigues de Melo

Membro do corpo clínico da Terapia Intensiva, Cardiologia e Ecocardiografia do Hospital Regional do Alto Sertão

Membro do corpo clínico da Cardiologia da Clínica Medic+

RODNEY DE OLIVEIRA

Graduação em Medicina pela Pontifícia Universidade Católica do Paraná (PUC/PR)

Especialização em Clínica Médica pelo Fujicare/Hospital Sugisawa.

Especialização em Cardiologia clínica pelo Hospital Angelina Caron (HAC).

Membro do corpo clínico da Cardiologia e Clínica Médica do Hospital Santa Casa de Misericórdia de Curitiba.

Membro do corpo clínico da Unidade Terapia Intensiva Cardíaca do Hospital Angelina Caron.

Membro do corpo clínico da Unidade de Dor Torácica do Hospital Angelina Caron.

RODOLFO NICHALAS SAMKER NASCIMENTO DE SOUZA

Graduação em medicina pela Universidade José do Rosário Vellano - Alfenas - MG

Residência em clínica médica pelo Hospital das Clínicas Samuel Libânio - Pouso Alegre - MG

Residência em cardiologia pelo Hospital das Clínicas Samuel Libânio - Pouso Alegre - MG

Pós-graduação em Cardio-oncologia pelo Instituto Nacional de Cardiologia / SBC / Instituto Nacional do Câncer

Membro (cardiologista) do corpo clínico do Hospital Santa casa de Poços de Caldas
Membro (cardiologista) do corpo clínico do Hospital Poços de Caldas
Membro (cardiologista) do corpo clínico do Serviço de cintilografia e ergometria da clínica oncológica Memorial
Preceptor no internato de medicina PUC Minas - Poços de Caldas
Membro (plantonista) do corpo clínico da Unidade de Terapia Intensiva no Hospital Poços de Caldas
Membro (plantonista) do corpo clínico da unidade de Pronto Atendimento e Emergência na Santa Casa de Misericórdia de Poços de Caldas - MG

SAMIRA UZIEL

Graduação em Medicina pelo Centro Universitário UNIRG (2009)
Pós-graduação em Cardiologia pela Universidade Federal de Uberlândia - UFU (2011-2013)

SAULO PECONICK VENTURA

Graduação em Medicina pela Universidade Gama Filho - RJ (2005)
Especialista em Clínica Médica, Medicina de Urgência e Medicina do Esporte.
Especialização em Cardiologia Clínica no Instituto Biocor (2007-2008).
Membro (emergencista) do corpo clínico do Serviço de atendimento móvel de Urgência de Belo Horizonte.
Membro (plantonista) do corpo clínico da unidade de atendimento pré-hospitalar UNIMED Belo Horizonte.
Atendimento em consultório

SAVIO LEONARDO ARAUJO DE OLIVEIRA

Graduação em Medicina na Universidade Federal do Ceará
Pós-graduação em Cardiologia Clínica pelo IBCMED
Pós-graduação em Cardiologia Clínica pela UNIFIL
Pós-graduação em Ecocardiografia pelo ECOPE-PE/MEC

SERGIO ANTONIO LÓPEZ

Graduação em Medicina pela Universidade Federal do Paraná
Especialização em cardiologia pela Sociedade Brasileira de Cardiologia - SBC
Preceptor da residência em clínica médica hospital Angelina Caron.
Médico plantonista em UTI Cardíaca

TAÍS NEVES NOUJAIM MIOTTO

Graduação em Medicina pela FIMCA- Faculdades Integradas Aparrício Carvalho - RO
Pós-graduação em Cardiologia pelo IPGMRJ - RJ
Cardiologista Clínica no Instituto do Coração de Rondônia - RO

Cardiologista clínica na Policlínica Osvaldo Cruz - RO

TATIANA GONÇALVES TREZENA CHRISTINO

Graduação em Medicina pela Universidade Estácio de Sa
Especialização em cardiologia pela Universidade Federal Fluminense
MBA Gestão de Serviços de Saude Universidade Federal Fluminense
Médica Equipe ESF Fapes
Formação Avaliadora Ona/IQG
Coordenação da Emergência Hospital Albert Sabin
Medicina Ocupacional Fapes
Médica Rotina emergência Clínica São Vicente
Médica rotina Rede Dor Sao Luiz - Emergência e Unidade de Internação
Médica Plantonista- Terapia intensiva-Centrocardio/ Unidade Coronariana Hospital Antonio Pedro
Médica Intensive Care/Home Care

TECLA MARIA DE CASTRO RANGEL TENÓRIO

Graduação em Medicina pela Universidade Federal de Alagoas/ UFAL
Residência Médica em Cardiologia pelo Hospital de Base - Brasília/DF
Especialista em Cardiologia pela Universidade de Minas Gerais
Título de Especialista em Terapia Intensiva
Pós-graduação em Ecocardiografia de adulto pelo ECOPE
Membro (plantonista) do corpo clínico da UTI do Hospital Santa Rita em Palmeira dos Índios AL
Pós-graduação em ECO Pediátrico pelo Instituto Lilian Lopes - SP
Diretora Médica do Hospital Santa Rita em Palmeira dos Índios -AL
Membro (plantonista) do corpo clínico do SAMU / Arapiraca - Intervencionista
Membro (plantonista) do corpo clínico da Unidade de Emergência de Arapiraca / AL

TEÓFILO DO NASCIMENTO MOREIRA SOBRINHO

Graduação em Medicina pela Universidade Federal do Rio Grande do Norte.
Pós-graduação em cardiologia pelo Instituto de Pós-graduação médica do Rio de Janeiro.
Pós-graduação em Ergometria pelo Instituto de Pós-graduação médica do Rio de Janeiro.
Pós-graduação em Ecocardiograma pelo Instituto de Pós-graduação médica do Rio de Janeiro.

THALITA JUAREZ GOMES

Graduação em Medicina pela Universidade do Oeste Paulista
Clínica Médica em Fundação para o Desenvolvimento Médico Hospitalar (Famesp Bauru) Cardiologista formada na Sociedade Beneficente e Hospitalar Santa Casa de Misericórdia de Ribeirão Preto.

THAMMY LETHICIA DE SOUSA SILVEIRA

Graduação em Medicina pela Universidad Católica Boliviana "San Pablo"
Especialização em cardiologista pelo Hospital Angelina Caron – PR
Cursando cardiologia intervencionista pelo serviço de hemodinâmica do Hospital Angelina Caron – PR

THEMIS BORCHE DA SILVA

Graduação em Medicina pela Faculdade São Lucas - Porto Velho/RO
Residência Médica em Clínica Médica pelo Hospital de Base Dr Ary Pinheiro
Residência Médica em Terapia Intensiva pelo Hospital de Base Dr Ary Pinheiro
Título de especialista em Terapia Intensiva pela AMIB
Pós-graduação em Cardiointensivismo pela Cetrus
Membro (intensivista/diarista) do corpo clínico da Unidade de Terapia Intensiva 01 e da UTI cardiológica do Hospital de Base Dr Ary Pinheiro
Membro (intensivista/diarista/plantonista) do corpo clínico da da UTI cardíaca do Instituto do Coração de Rondônia

TIAGO CHERBO

Graduação em Medicina pela Faculdade de Medicina de Marília - Marília - São Paulo
Especialista em Clínica Médica pela Sociedade Brasileira de Clínica Médica - SBCM
Membro (plantonista) do corpo clínico da UCI do Hospital UNIMED - Americana - São Paulo

UBIRACI SANTIAGO MARIANO JUNIOR

Graduação em Medicina pela Fundação Universidade Federal do Vale do São Francisco.
Especialização em Cardiologia pelo Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Pernambuco – PE.
Estágio Supervisionado em Arritmias Cardíacas pelo PROCAPE (Universidade de de Sá - RJ
Pós-graduação em Cardiologia pela UFF;
Especialização em Ecocardiografia pelo ECOPE (Universidade Católica de Pernambuco).
Membro (cardiologista intensivista) do corpo clínico da Unidade Coronariana do Hospital Dom Helder Câmara – PE
Membro (cardiologista intensivista) do corpo clínico da Unidade de Recuperação de Cirurgia Cardiovascular e Hemodinâmica do Hospital Dom Helder Câmara – PE.
Membro (intensivista) do corpo clínico da UTI COVID do Hospital Dom Helder Câmara – PE
Membro do corpo clínico do Serviço de Atendimento Móvel de Urgência (SAMU) de Juazeiro/BA e Jaboatão dos Guararapes/PE

VALDIR DE JESUS VALE MELO

Graduação em Medicina pela Faculdade CEUMA- MA

Estágio/Especialização de Cardiologia Clínica pelo Hospital ITACOR-PI / Sociedade Brasileira de Cardiologia -SBC

Pós-graduação em cardiocirurgia pela Sociedade Brasileira de Cardiologia- SBC

Pós -graduação em Ecocardiografia pela ECOPE-PE / MEC.

VALLÉRIA PIRES SOARES FELGA

Graduação em Medicina pela Faculdade das Ciências Médicas e da Saúde de Juiz de Fora – MG

Especialização em Cardiologia pelo HU/UFJF – MG

Pós-graduação em Terapia Intensiva pela AMIB/Suprema

Pós-graduação em Ecocardiografia pela Faculdade das Ciências Médicas e da Saúde de Juiz de Fora – MG

VANESSA SAMPAIO CARDOSO DA CUNHA

Graduação em Medicina pela Unigranrio - Universidade do Grande Rio - RJ

Pós-Graduação em Cardiologia pelo Instituto de Pós-Graduação Médica do Rio de Janeiro

Médica Concursada da Polícia Militar do Estado do Rio de Janeiro

Membro (ecocardiografista) do corpo clínico do Setor de Ecocardiografia e Cardiologia Clínica do Hospital Central da Polícia Militar

Médica Concursada pela Prefeitura de Niterói

Membro (plantonista/diarista) do corpo clínico do Centro de Terapia Intensiva do Hospital Municipal Dr Carlos Tortelly (Plantonista e Rotina (2007-2015)

Membro (ecocardiografista) do corpo clínico do Hospital Municipal Dr Carlos Tortelly

Membro (ecocardiografista) do corpo clínico do Hospital Oceânico de Niterói (2020 - 2024)

Membro (ecocardiografista) do corpo clínico do Hospital Leste Fluminense

Membro (rotina/diarista) do corpo clínico da Unidade de Terapia Intensiva no Hospital Oceânico de Niterói (2020)

Membro (plantonista) do corpo clínico da Unidade de terapia intensiva do Hospital Oceânico de Niterói (2020)

Membro (concursada) do corpo clínico do Ambulatório de Cardiologia no Hospital Dr Conde Modesto Leal (2009 - 2011)

Membro (concursada) do corpo clínico do Hospital Universitário Antonio Pedro (2008-2009)

Membro (plantonista) do corpo clínico do Hospital do Coração Samcordis - unidade de pós-operatório de Cirurgia Cardíaca e Unidade Cardiointensiva (2008-2010)

Membro do corpo clínico da unidade de Resgate Domiciliar

Membro (cardiologia) do corpo clínico da Policlínica Militar de Niterói (Exército Brasileiro)

VINICIUS ISSA RIZK FURLAN

Graduação em Medicina pelo Centro Universitário Ingá - UNINGÁ. Maringá -PR
Residência Médica em Cardiologia pelo Hospital Santa Rita - Maringá- PR
Membro (hospitalista) do corpo clínico do Hospital Bom Samaritano - Maringá – PR
Membro (plantonista) do corpo clínico da UTI do Hospital Bom Samaritano - Maringá - PR
Cardiologista ambulatorial da rede Humana Saúde e SAMA
Associado aspirante da Sociedade Brasileira de Cardiologia

VÍTOR PEDRO LIRA DE ANDRADE

Graduação em medicina pela Faculdade Ciências Médicas da Paraíba (PB).
Clínica Médica pela Faculdade Nova Esperança - FAMENE (PB).
Cardiologia pelo Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia (SP).
Médico cardiologista do Hospital Metropolitano - Dom José Maria Pires (PB).
Médico cardiologista do Hospital Nossa Senhora das Neves - HNSN (PB).

VIVIANE SOARES DAMASCENA DOS SANTOS

Graduação de medicina pela Universidade do Grande Rio
Pós-graduação de Cardiologia pelo Instituto de Pós-Graduação Médica do Rio de Janeiro
Médica coordenadora do prontoatendimento do Hospital Unimed
Médica do ambulatório de Cardiologia da clínica GMEP

VOLNEY RIBEIRO DOS SANTOS

Graduação em Medicina pela Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública -
EBMSP - Ba
Pós-graduação em Clínica Médica pelo Hospital Santo Antônio - Salvador - Ba
Pós-graduação em Cardiologia – Hospital Ana Nery – Universidade Federal Da
Bahia – Secretaria Estadual de Saúde
Pós-graduação em Nutrologia Unigá – Unidade IV - São Paulo
Cardiologista Clínica do Grupo Médico JC- Serrinha – Bahia

WILTON PAULO FREITAS DE CARVALHO VIEIRA

Residência em Cardiologia no ICTDF - Instituto de Cardiologia e Transplantes do
Distrito Federal
Residência em Clínica Médica no HRAN - Hospital Regional da Asa Norte
Graduação em Medicina na ESCS - Escola Superior de Ciências da Saúde
Médico Plantonista da UTI Hospital Brasília Lago Sul - Rede DASA
Médico Plantonista do CPA / Sala Vermelha do HUB - Hospital Universitário de
Brasília
Médico Plantonista da Unidade de Dor Torácica do ICTDF - Instituto de Cardiologia e
Transplantes do Distrito Federal

WESLEY RICHER CARVALHO RODRIGUES

Graduação em Medicina pela Univalle.

Pós-graduação em cardiologia pelo IPGMRJ

(Credenciado SBC)

Atuação em atenção básica à saúde em diversos municípios da Bahia



SAÚDE CARDIOVASCULAR: CONHECIMENTO, PREVENÇÃO E CUIDADO

Henrique Viviani
Carlos Alberto Rocha Wollmann
João Luiz Itagiba Fonseca
Claudina Mendes Horevicht


epitaya
Editora

