

INOVAÇÕES CARDIOVASCULARES: PESQUISA, DIAGNÓSTICO E TERAPIA

Gustavo Travassos Gama
Liliane Balderrama Pinto
Marcos Paulo Alves Ribeiro
Thiago Rabello Santos

Gustavo Travassos Gama
Liliane Balderrama Pinto
Marcos Paulo Alves Ribeiro
Thiago Rabello Santos
Organizadores

INOVAÇÕES CARDIOVASCULARES:
PESQUISA, DIAGNÓSTICO E TERAPIA

1ª Edição



Rio de Janeiro – RJ
2025

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

S255 Inovações cardiovasculares [livro eletrônico]: pesquisa, diagnóstico e terapia / Organizadores Gustavo Travassos Gama... [et al.]. – Rio de Janeiro, RJ: Epitaya, 2025.

Formato: PDF

Requisitos de sistema: Adobe Acrobat Reader

Modo de acesso: World Wide Web

ISBN 978-85-94431-82-0

1. Medicina. 2. Cardiologia. 3. Coração - Doenças. I. Gama, Gustavo Travassos. II. Pinto, Liliane Balderrama. III. Ribeiro, Marcos Paulo Alves. IV. Santos, Thiago Rabello.

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>


Epitaya
Editora

Gustavo Travassos Gama
Liliane Balderrama Pinto
Marcos Paulo Alves Ribeiro
Thiago Rabello Santos
Organizadores

INOVAÇÕES CARDIOVASCULARES:
PESQUISA, DIAGNÓSTICO E TERAPIA



Rio de Janeiro – RJ
2025

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

A Cardiologia é, sem dúvida, uma das áreas da medicina que mais tem avançado nas últimas décadas. A integração entre inovação tecnológica, pesquisa científica e prática clínica tem permitido mudanças profundas na forma como as doenças cardiovasculares são compreendidas, diagnosticadas e tratadas. É nesse cenário de constante evolução que surge o livro *Inovações Cardiovasculares: Pesquisa, Diagnóstico e Terapia*, uma coletânea organizada por cardiologistas atuantes que reúne contribuições essenciais para quem deseja estar atualizado com os mais recentes progressos dessa especialidade.

Esta obra, composta por 26 capítulos, apresenta uma abordagem abrangente sobre os temas mais inovadores da atualidade, oferecendo ao leitor uma visão crítica e atualizada dos desafios e oportunidades que cercam o cuidado cardiovascular. Com textos escritos por profissionais experientes, pesquisadores e professores, o livro equilibra profundidade científica com aplicabilidade prática, sendo útil tanto para especialistas quanto para estudantes e profissionais de outras áreas da saúde interessados em ampliar seus conhecimentos sobre o coração humano.

Logo nos primeiros capítulos, o leitor encontra temas centrais como as terapias emergentes para insuficiência cardíaca avançada e a evolução dos biomarcadores cardíacos. Ambas as abordagens mostram como os avanços científicos estão permitindo diagnósticos mais precoces, tratamentos mais personalizados e prognósticos mais precisos. A partir daí, o livro mergulha em tecnologias de ponta como a inteligência artificial na estratificação de risco cardiovascular e os dispositivos inovadores da

cardiologia intervencionista, evidenciando como essas ferramentas estão moldando uma nova era na medicina cardiológica.

O conceito de medicina de precisão ganha destaque em um capítulo que apresenta suas aplicações práticas na Cardiologia, destacando o papel dos dados genéticos, moleculares e clínicos na personalização dos cuidados. Na mesma linha de inovação, o livro explora as tecnologias emergentes em imagem cardiovascular e suas contribuições para a análise detalhada de doenças cardíacas, com destaque para a ressonância magnética e a tomografia avançada.

Temas mais recentes e disruptivos, como nanotecnologia, terapias gênicas e celulares, big data e impressão 3D, são apresentados com rigor técnico e clareza. Esses capítulos revelam como a fronteira entre ciência básica e prática clínica está se tornando cada vez mais tênue, permitindo aplicações revolucionárias no tratamento e no diagnóstico de doenças complexas. A impressão 3D, por exemplo, está transformando o planejamento cirúrgico com a criação de modelos cardíacos personalizados, melhorando a compreensão anatômica e os resultados cirúrgicos.

A obra também se debruça sobre condições clínicas relevantes e desafios cotidianos enfrentados por cardiologistas, como hipertensão resistente, manejo medicamentoso da insuficiência cardíaca, revascularização em pacientes diabéticos, uso de betabloqueadores, cuidados com o paciente idoso e estratégias de prevenção no pós-operatório. A abordagem prática desses temas, aliada ao embasamento científico atualizado, fornece ao leitor orientações claras e aplicáveis à rotina clínica.

Com especial atenção às terapias farmacológicas, o livro apresenta capítulos sobre classes de medicamentos que vêm transformando a prática

clínica, como os inibidores de SGLT2 e os fármacos direcionados à inflamação na aterosclerose. Também são discutidas as novas perspectivas sobre dislipidemias e a importância do colesterol residual como fator de risco cardiovascular, além das estratégias para lidar com eventos tromboembólicos, cuja prevenção eficaz é um dos pilares da redução da morbimortalidade em cardiologia.

Outro ponto forte da obra é a valorização do cuidado multidisciplinar. Um capítulo é dedicado à atuação integrada de diferentes profissionais da saúde no cuidado do paciente com doença cardiovascular, reconhecendo que o sucesso terapêutico muitas vezes depende da colaboração entre médicos, enfermeiros, fisioterapeutas, nutricionistas e outros especialistas.

Em tempos de crescente preocupação ambiental, o livro ainda propõe uma reflexão sobre a sustentabilidade nos avanços tecnológicos da cardiologia diagnóstica. Com sensibilidade e visão de futuro, essa discussão convida o leitor a pensar em soluções inovadoras que respeitem também os princípios da responsabilidade ecológica e do uso racional de recursos.

A obra se encerra com uma análise aprofundada sobre a ressonância magnética cardíaca nas cardiomiopatias — uma tecnologia que se tornou fundamental para o diagnóstico e a estratificação de risco de diversas doenças do miocárdio, especialmente aquelas com manifestações sutis ou sobreposição clínica com outras condições.

Mais do que um compêndio técnico, este livro é o reflexo de um esforço coletivo de profissionais comprometidos com a qualidade do cuidado e com a busca contínua por soluções que melhorem a vida dos pacientes. Cada capítulo traz não apenas conhecimento, mas também a experiência de

quem vive a cardiologia em sua prática diária, enfrentando desafios, adotando novas ferramentas e contribuindo para o avanço da especialidade.

Boa leitura!

Prof. Dr. Bruno Matos de Farias

Doutor em Desenvolvimento Local

Editor Chefe Editora Eritaya

Professor UNISOCIESC/FUNORTE

SUMÁRIO

<i>Capítulo 1.....</i>	<i>13</i>
TERAPIAS EMERGENTES PARA INSUFICIÊNCIA CARDÍACA AVANÇADA	
<i>Ana Catarina Nunes de Santana</i>	
<i>Capítulo 2.....</i>	<i>31</i>
EVOLUÇÃO DOS BIOMARCADORES CARDÍACOS: DIAGNÓSTICO E PROGNÓSTICO APRIMORADOS	
<i>Andrezza Quirino Ramalho de Moura</i>	
<i>Capítulo 3.....</i>	<i>58</i>
APLICAÇÕES CLÍNICAS DE INTELIGÊNCIA ARTIFICIAL NA ESTRATIFICAÇÃO DE RISCO CARDIOVASCULAR	
<i>Cassio de Lima Pereira</i>	
<i>Capítulo 4.....</i>	<i>84</i>
O FUTURO DA CARDIOLOGIA INTERVENCIONISTA: DISPOSITIVOS INOVADORES	
<i>Eder Voltolini</i>	
<i>Capítulo 5.....</i>	<i>107</i>
AVANÇOS NO TRATAMENTO PELA MEDICINA DE PRECISÃO NA CARDIOLOGIA: PERSPECTIVAS PARA A PRÁTICA CLÍNICA	
<i>Cinthia Helena da Matta Fernandez</i>	
<i>Capítulo 6.....</i>	<i>131</i>
TECNOLOGIAS EMERGENTES EM IMAGEM CARDIOVASCULAR PARA ANÁLISE DE DOENÇAS DO CORAÇÃO	
<i>João Carlos Matos Pinto Junior</i>	
<i>Capítulo 7.....</i>	<i>161</i>
A IMPORTÂNCIA DA NANOTECNOLOGIA PARA O TRATAMENTO DAS DOENÇAS CARDIOVASCULARES	
<i>Eduardo Moraes Freire</i>	
<i>Capítulo 8.....</i>	<i>185</i>
TERAPIAS GÊNICAS E CELULARES NA CARDIOLOGIA: O FUTURO DA MEDICINA REGENERATIVA	
<i>Fernanda Turque Martins</i>	

<i>Capítulo 9.....</i>	<i>214</i>
BIG DATA E O FUTURO DA MEDICINA CARDIOVASCULAR: TRANSFORMANDO DIAGNÓSTICOS E TRATAMENTOS	
<i>Gustavo Travassos Gama</i>	
<i>Capítulo 10.....</i>	<i>239</i>
MODELOS CARDÍACOS PERSONALIZADOS EM IMPRESSÃO 3D: UMA NOVA ABORDAGEM PARA O PLANEJAMENTO CIRÚRGICO	
<i>Gustavo Travassos Gama</i>	
<i>Capítulo 11.....</i>	<i>263</i>
HIPERTENSÃO RESISTENTE: COMO SUPERAR OS DESAFIOS NO CONTROLE DA PRESSÃO	
<i>Jaime Oliveira Aguiar</i>	
<i>Capítulo 12.....</i>	<i>291</i>
ABORDAGEM INTERVENCIÓNISTA OU CIRÚRGICA? DESAFIOS DA REVASCULARIZAÇÃO CORONÁRIA NO PACIENTE DIABÉTICO	
<i>Eder Voltolini</i>	
<i>Capítulo 13.....</i>	<i>316</i>
INIBIDORES SGLT2 NO TRATAMENTO DA INSUFICIÊNCIA CARDÍACA E DIABETES: MECANISMOS E BENEFÍCIOS CLÍNICOS	
<i>Liliane Balderrama Pinto</i>	
<i>Capítulo 14.....</i>	<i>344</i>
USO ATUAL DE BETABLOQUEADORES: QUAIS PACIENTES REALMENTE SE BENEFICIAM?	
<i>Liliane Balderrama Pinto</i>	
<i>Capítulo 15.....</i>	<i>372</i>
CUIDADOS CARDÍACOS NO IDOSO: DA PREVENÇÃO ÀS DECISÕES TERAPÊUTICAS COMPLEXAS	
<i>Marcos Paulo Alves Ribeiro</i>	
<i>Capítulo 16.....</i>	<i>400</i>
AMILOIDOSE CARDÍACA E CARDIOLOGIA: ESTRATÉGIAS PARA UM DIAGNÓSTICO PRECOCE E TRATAMENTO OTIMIZADO	
<i>Marcos Paulo Alves Ribeiro</i>	

<i>Capítulo 17.....</i>	<i>430</i>
MANEJO MEDICAMENTOSO DA INSUFICIÊNCIA CARDÍACA: COMO MELHORAR A EFETIVIDADE DO TRATAMENTO?	
<i>Monica Alves Mesquita de Amorim</i>	
<i>Capítulo 18.....</i>	<i>456</i>
INOVAÇÕES NO TRATAMENTO DA ATHEROSCLEROSE FOCADAS NA INFLAMAÇÃO	
<i>Nikolas Alexandro Martins Moreira Bastos</i>	
<i>Capítulo 19.....</i>	<i>482</i>
HIPERTENSÃO E DOENÇAS ASSOCIADAS COMO DESAFIO TERAPÊUTICO	
<i>Rodolfo Nicholas Samker Nascimento de Souza</i>	
<i>Capítulo 20.....</i>	<i>522</i>
MEDIDAS PREVENTIVAS PARA OTIMIZAR A RECUPERAÇÃO DE PACIENTES SUBMETIDOS A CIRURGIAS CARDÍACAS	
<i>Samira Uziel</i>	
<i>Capítulo 21.....</i>	<i>553</i>
FATORES DETERMINANTES NA RECUPERAÇÃO DE PACIENTES COM TRANSPLANTE CARDÍACO	
<i>Thiago Rabello Santos</i>	
<i>Capítulo 22.....</i>	<i>580</i>
AVANÇOS NA COMPREENSÃO DAS DISLIPIDEMIAS E A INFLUÊNCIA DO COLESTEROL RESIDUAL NO RISCO CARDIOVASCULAR	
<i>Thiago Rabello Santos</i>	
<i>Capítulo 23.....</i>	<i>609</i>
A IMPORTÂNCIA DAS EQUIPES MULTIDISCIPLINARES NO CUIDADO DE PACIENTES COM DOENÇA CARDIOVASCULAR	
<i>Hilderlaine Dos Santos Borges</i>	
<i>Capítulo 24.....</i>	<i>629</i>
FATORES DE RISCO DE EVENTOS TROMBOEMBÓLICOS E SUA INFLUÊNCIA NA MORBIMORTALIDADE	
<i>Cassio de Lima Pereira</i>	
<i>Capítulo 25.....</i>	<i>657</i>
O PAPEL DA SUSTENTABILIDADE NOS AVANÇOS DA CARDIOLOGIA DIAGNÓSTICA	
<i>Carolina Vas da Costa</i>	

<i>Capítulo 26</i>	676
RESSONÂNCIA MAGNÉTICA CARDÍACA E SUAS APLICAÇÕES NAS CARDIOMIOPATIAS	
<i>Noemia Da Costa</i>	
Sobre os organizadores e autores.....	700

CAPÍTULO 1

TERAPIAS EMERGENTES PARA INSUFICIÊNCIA CARDÍACA AVANÇADA

Ana Catarina Nunes de Santana

RESUMO

A insuficiência cardíaca avançada (ICA) continua sendo um grande desafio clínico, impulsionando o desenvolvimento de novas estratégias terapêuticas. Entre as abordagens emergentes, destacam-se as terapias celulares, a engenharia tecidual, os exossomos e a nanotecnologia. As terapias celulares, como o uso de células-tronco mesenquimais e cardiomiócitos derivados de células-tronco pluripotentes, visam regenerar o tecido miocárdico e restaurar sua função. Ensaios clínicos demonstram melhora na contratilidade cardíaca e na perfusão miocárdica, embora desafios como a baixa retenção celular e a imunogenicidade ainda precisem ser superados. A engenharia tecidual também surge como uma alternativa promissora, utilizando biomateriais e scaffolds tridimensionais para promover a reparação do miocárdio. A bioimpressão 3D de tecidos cardíacos e a diferenciação celular orientada representam avanços significativos na criação de enxertos funcionais. Os exossomos, vesículas extracelulares derivadas de células-tronco, têm ganhado destaque por seu potencial de promover regeneração miocárdica sem os riscos associados ao transplante celular. Eles atuam na modulação da inflamação, na angiogênese e na proteção das células cardíacas contra danos oxidativos. Estudos iniciais indicam que a terapia com exossomos pode melhorar a função ventricular e reduzir a progressão da ICA. A nanotecnologia também representa uma inovação promissora, permitindo a entrega direcionada de fármacos, RNA terapêutico e biomoléculas para células cardíacas. Nanopartículas funcionalizadas podem aumentar a biodisponibilidade dos tratamentos e reduzir efeitos adversos, otimizando a regeneração miocárdica e a proteção celular. Essas terapias emergentes apresentam grande potencial para transformar o tratamento da ICA, melhorando a sobrevida e a qualidade de vida dos pacientes. Contudo, mais estudos são necessários para garantir sua eficácia e segurança antes da aplicação clínica em larga escala.

Palavras-chave: Insuficiência cardíaca. Terapia celular. Células-tronco. Nanotecnologia. Exossomos.

1. INTRODUÇÃO

Globalmente, a insuficiência cardíaca é uma condição que atinge de forma significativa milhares de pessoas – o correspondente a cerca de 64 milhões –, registrando um aumento contínuo em sua prevalência. Esse aumento é, em partes, relacionado ao envelhecimento populacional e a uma maior incidência de fatores de risco cardiovascular, como hipertensão, diabetes e obesidade¹. Além da demanda econômica relevante, com custos de saúde que todos os anos somam bilhões de dólares, a insuficiência cardíaca compromete a qualidade de vida dos pacientes, devido aos sintomas provocados, incluindo dificuldade para respirar (dispneia), cansaço persistente (fadiga) e capacidade reduzida de realizar atividades físicas (intolerância ao exercício), o que contribui uma redução na expectativa de vida^{2,3}.

Nas últimas décadas, a terapia para insuficiência cardíaca evoluiu, em decorrência, principalmente, dos avanços em pesquisas e práticas clínicas. Terapias farmacológicas, como inibidores da enzima conversora de angiotensina (ECA), betabloqueadores, bloqueadores dos receptores da angiotensina (BRAs) e diuréticos, serviram como abordagem fundamental para seu tratamento. O objetivo principal desses medicamentos é atenuar os sintomas, diminuir a retenção de líquidos e melhorar a função cardíaca⁴. Além disso, dispositivos implantáveis, como cardioversores desfibriladores implantáveis (CDIs) e terapia de ressincronização cardíaca (TRC), demonstram reduções significativas na mortalidade e nas hospitalizações entre grupos específicos de pacientes^{5,6}.

Reconhecido como principal método de tratamento na insuficiência cardíaca em estágio terminal, o transplante cardíaco é o recurso indicado para pacientes com sintomas persistentes e desempenho cardíaco comprometido. Porém, a limitação de órgãos doados restringe sua implementação⁷. Apesar dos avanços terapêuticos, a insuficiência cardíaca continua a enfrentar obstáculos, sendo necessário reconhecer que – mesmo diante das opções medicamentosas atuais – nem todos os pacientes apresentam as respostas esperadas, o que contribui para a progressão da doença. O gerenciamento de condições médicas pode ser ainda mais complicado por efeitos adversos, intolerâncias a medicamentos e não adesão a regimes medicamentosos complexos⁸.

O aumento contínuo de sua prevalência e as restrições dos tratamentos existentes destacam a necessidade urgente de novas estratégias terapêuticas. As terapias emergentes compreendem uma gama diversificada de métodos inovadores, incluindo agentes farmacológicos avançados, intervenções baseadas em dispositivos, esforços de medicina regenerativa e projetos de medicina de precisão. O principal objetivo dos novos medicamentos é melhorar os resultados do paciente, otimizar a qualidade de vida e atingir de forma mais eficiente os processos subjacentes da insuficiência cardíaca⁸.

2. INSUFICIÊNCIA CARDÍACA COM FRAÇÃO DE EJEÇÃO REDUZIDA (ICFER) VS. INSUFICIÊNCIA CARDÍACA COM FRAÇÃO DE EJEÇÃO PRESERVADA (ICFEP)

A ICFeR é definida por uma fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE) menor que 40%, sendo frequentemente associada à função contrátil do músculo cardíaco prejudicada e é mais comumente atribuída a condições como doença cardíaca isquêmica, miocardiopatias ou miocardite. Pacientes com ICFeP, por sua vez, apresentam uma FEVE maior do que 50%. A ICFeP está associada ao relaxamento prejudicado e ao aumento da rigidez do ventrículo esquerdo, ocorrendo frequentemente no contexto de hipertensão, diabetes ou envelhecimento⁹. Reconhecendo as limitações das classificações de ICFeR e ICFeP, a European Society of Cardiology (ESC) identificou uma terceira categoria, conhecida como insuficiência cardíaca com fração de ejeção intermediária (ICFeM). A insuficiência cardíaca crônica é caracterizada por sintomas persistentes e de longo prazo. Ela exige tratamento médico contínuo para controlar os sintomas e melhorar a qualidade de vida do paciente¹⁰.

3. FISIOPATOLOGIA

Entender a fisiopatologia da insuficiência cardíaca é fundamental para um diagnóstico e tratamento eficazes. Ela envolve uma interação complexa de vários fatores, incluindo alterações estruturais, funcionais e neuro-hormonais no coração. Na maioria dos casos de insuficiência cardíaca, há um processo conhecido como remodelação ventricular esquerda. Esse processo envolve alterações no tamanho, formato e estrutura do ventrículo esquerdo, geralmente resultantes de infarto do miocárdio, hipertensão ou sobrecarga crônica de volume. Essas alterações estruturais podem prejudicar a contratilidade e reduzir o volume sistólico¹¹.

A sobrecarga crônica de pressão, assim como na hipertensão, induz a hipertrofia ventricular. Inicialmente, o aumento da espessura das paredes ventriculares compensa uma carga de trabalho aumentada. Porém, pode prejudicar a função diastólica ao longo do tempo e contribuir para a insuficiência cardíaca¹². A disfunção sistólica, caracterizada pela fração de ejeção reduzida, é uma característica da ICFeR, que resulta da contratilidade miocárdica prejudicada, reduzindo a capacidade do coração de ejetar sangue efetivamente durante a sístole. Na ICFeP e, até certo ponto, na ICFeM, a disfunção diastólica é proeminente. Isso envolve relaxamento prejudicado dos ventrículos durante a diástole, levando à redução do enchimento ventricular e ao aumento da pressão. A disfunção diastólica pode resultar de fibrose miocárdica e aumento da rigidez ventricular¹³.

3.1 Ativação neuro-hormonal

Em resposta à redução do débito cardíaco, o sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) é ativado. Isso leva ao aumento dos níveis de angiotensina II e aldosterona, que causam vasoconstrição e retenção de

sódio e água, aumentando a carga de trabalho cardíaca e estimulando a insuficiência cardíaca. A ativação do sistema nervoso simpático (SNS) é outro mecanismo compensatório. Isso leva ao aumento da frequência cardíaca, contratilidade e vasoconstrição, que são inicialmente benéficos, mas podem se tornar prejudiciais no longo prazo¹⁴. Em resposta ao aumento do estiramento da parede ventricular, o coração libera peptídeos natriuréticos – a exemplo do peptídeo natriurético atrial ou ANP e do peptídeo natriurético tipo B ou BNP. Esses peptídeos têm efeitos diuréticos e vasodilatadores e agem para contrabalançar os efeitos adversos do SRAA e do SNS. Inflamação crônica e estresse oxidativo são frequentemente observados na insuficiência cardíaca. Esses processos podem danificar as células do miocárdio, levar à fibrose e deteriorar ainda mais a função cardíaca¹⁵.

Caracterizada pela produção prejudicada de óxido nítrico e aumento da endotelina-1, a disfunção endotelial é comum na insuficiência cardíaca, contribuindo para a vasoconstrição, o aumento da pós-carga e o comprometimento do fluxo sanguíneo coronário. Nas células, a insuficiência cardíaca envolve alterações no manuseio do cálcio, mudanças na estrutura dos miócitos e nos padrões de expressão gênica. Essas alterações podem levar à disfunção contrátil e à apoptose das células miocárdicas¹⁵.

4. NATUREZA MULTIFATORIAL DA INSUFICIÊNCIA CARDÍACA

A insuficiência cardíaca não corresponde a uma entidade única de doença. Ela é o resultado comum de várias condições cardíacas e não cardíacas. Essa natureza multifatorial torna o diagnóstico e o tratamento complexos. Doença arterial coronária, infarto do miocárdio e isquemia crônica contribuem para a insuficiência cardíaca, particularmente ICFe. Cardiomiopatia dilatada, hipertrófica e restritiva podem levar à insuficiência cardíaca, assim como estenose aórtica e regurgitação mitral, que sobrecarregam o coração, e arritmias graves e mal controladas, que são capazes de interromper a função cardíaca normal¹⁶.

A hipertensão crônica pode ocasionar hipertrofia ventricular esquerda e disfunção diastólica, contribuindo para ICFe. O diabetes não controlado está associado a um risco aumentado de insuficiência cardíaca, devido a alterações microvasculares e macrovasculares, enquanto a obesidade é um fator de risco significativo, já que contribui para a disfunção sistólica e diastólica. Normalmente, a doença renal crônica e a insuficiência cardíaca formam uma relação bidirecional, com uma condição estimulando a outra¹⁷.

Por forçarem a função do ventrículo direito, a doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) e a hipertensão pulmonar também contribuem para o desenvolvimento da condição. A redução do transporte de oxigênio, gerada pela anemia grave, é outro fator de risco, por promover pressão adicional ao coração, além do consumo de álcool, a exposição a medicamentos cardiotoxicos e o uso de drogas ilícitas que danificam o miocárdio quando em excesso¹⁸. Componentes genéticos podem estar envolvidos, sendo as mutações genéticas e as predisposições familiares

capazes de aumentar o risco de insuficiência cardíaca, especialmente em cardiomiopatias¹⁷.

5. CENÁRIO ATUAL DE TRATAMENTO

O tratamento da insuficiência cardíaca evoluiu nas últimas décadas, com foco no alívio dos sintomas, na melhoria da qualidade de vida, na redução de hospitalizações e no prolongamento da sobrevivência. As estratégias de tratamento são adaptadas ao tipo e estágio da doença, com uma divisão primária entre ICFeR e ICFeP.

5.1 Intervenções farmacológicas

Inibidores da enzima conversora de angiotensina (ECA) são considerados a pedra angular no tratamento da ICFeR. Eles reduziram a produção de angiotensina II, um potente vasoconstritor, e aldosterona, levando à vasodilatação e à diminuição da retenção de sódio e água. Os medicamentos essenciais desta classe incluem enalapril, lisinopril e ramipril. O estudo histórico CONSENSUS observou uma redução significativa da mortalidade do enalapril em pacientes com insuficiência cardíaca grave¹⁸.

Os bloqueadores dos receptores da angiotensina (BRAs), como losartana e valsartana, por sua vez, são uma alternativa para pacientes intolerantes aos inibidores da ECA. Eles bloqueiam a ação da angiotensina II no nível do receptor e demonstraram eficácia na redução da morbidade e mortalidade em pacientes com insuficiência cardíaca. Os betabloqueadores, incluindo carvedilol, metoprolol e bisoprolol, surgiram como uma opção terapêutica crítica para a ICFeR. Esses medicamentos antagonizam os efeitos das catecolaminas, reduzindo a frequência cardíaca e o consumo de oxigênio do miocárdio, ao mesmo tempo que melhoram a contratilidade. O estudo CIBIS-II demonstrou a eficácia do bisoprolol na redução da mortalidade em pacientes com ICFeR¹⁹.

Antagonistas do receptor mineralocorticoide (MRAs), como espironolactona e eplerenona, têm como alvo os receptores de aldosterona, neutralizando seus efeitos de retenção de sódio e água. O estudo RALES destacou os benefícios da espironolactona na redução da mortalidade em ICFeR grave. Combinação de um inibidor de neprilisina (sacubitril) e um BRA (valsartana), sacubitril/valsartana, representa uma terapia inovadora para ICFeR. Ele aumenta os níveis de peptídeo natriurético enquanto bloqueia os efeitos prejudiciais da angiotensina II. O estudo PARADIGM-HF demonstrou resultados superiores com sacubitril/valsartana em comparação com enalapril na redução da mortalidade cardiovascular e hospitalizações por insuficiência cardíaca¹⁹.

Essenciais para o gerenciamento da sobrecarga de fluidos na insuficiência cardíaca, diuréticos, como furosemida e hidroclorotiazida, promovem a diurese, aliviando os sintomas de congestão. Porém, seu uso no longo prazo pode levar a desequilíbrios eletrolíticos e disfunção renal. A digoxina, por sua vez, continua sendo uma opção em casos selecionados,

particularmente para controle da frequência em pacientes com fibrilação atrial. Ela tem efeitos inotrópicos positivos e pode melhorar os sintomas, mas não afeta significativamente a mortalidade. A ivabradina é um medicamento redutor da frequência cardíaca indicado para pacientes com ICFe que permanecem sintomáticos apesar da terapia médica ideal. Ela inibe a corrente If no nó sinoatrial, reduzindo a frequência cardíaca sem causar efeitos inotrópicos adversos¹⁹.

5.2 Terapias baseadas em dispositivos

Cardioversores desfibriladores implantáveis (CDIs) são indicados para pacientes com ICFe com risco de morte cardíaca súbita, principalmente com histórico de taquicardia ventricular ou fibrilação. Esses dispositivos monitoram o ritmo cardíaco e administram choques quando ocorrem arritmias com risco de vida. A terapia de ressincronização cardíaca (TRC) envolve a implantação de um marcapasso biventricular para sincronizar a contração dos ventrículos do coração, beneficiando pacientes com ICFe com atrasos na condução intraventricular, ao melhorar os sintomas e reduzir a mortalidade. Os dispositivos de assistência ventricular esquerda (LVADs) são bombas mecânicas implantadas no tórax para aumentar a função de bombeamento do coração. Eles são usados como uma ponte para o transplante ou como terapia de destino em pacientes que não são candidatos ao procedimento²⁰.

5.3 Transplante cardíaco

O transplante cardíaco é considerado a terapia definitiva para insuficiência cardíaca em estágio terminal, quando tratamentos médicos e baseados em dispositivos não são mais eficazes. No entanto, a escassez de órgãos doadores limita sua disponibilidade²⁰.

5.4 Mudanças no estilo de vida e abordagens não farmacológicas

A restrição de sódio na dieta é um componente crítico do tratamento da insuficiência cardíaca. Limitar a ingestão de sódio ajuda a reduzir a retenção de líquidos e a congestão, aliviando os sintomas. A restrição de líquidos é frequentemente recomendada para controlar a sobrecarga de líquidos na insuficiência cardíaca avançada. Os pacientes são aconselhados a monitorar cuidadosamente a ingestão diária de líquidos. Para pacientes obesos com insuficiência cardíaca, o controle do peso e as mudanças no estilo de vida são necessários. Alcançar e manter um peso corporal saudável pode melhorar a função cardíaca e reduzir os sintomas¹⁶.

Exercícios regulares sob a supervisão de um profissional de saúde são essenciais no tratamento da insuficiência cardíaca. Os exercícios podem melhorar a aptidão cardiovascular, a força muscular e a qualidade de vida geral. A cessação do tabagismo é outro ponto relevante, pois o uso do tabaco agrava a insuficiência cardíaca e aumenta o risco de eventos cardiovasculares. Para pacientes com insuficiência cardíaca relacionada ao

álcool, a restrição ou abstinência de álcool previne mais danos ao miocárdio¹⁷.

5.5 Limitações das terapias atuais

Muitos medicamentos e terapias baseadas em dispositivos demonstraram benefícios na ICFeR, mas têm eficácia limitada na ICFeP, para a qual não há atualmente nenhuma terapia modificadora da doença. Medicamentos como inibidores da ECA e betabloqueadores podem causar efeitos colaterais, incluindo hipotensão, disfunção renal e hipercalemia, exigindo monitoramento cuidadoso. Alguns pacientes podem desenvolver tolerância ou resistência a medicamentos ao longo do tempo, necessitando de ajustes de dosagem ou adição de terapias alternativas. Terapias baseadas em dispositivos, como LVADs e CDIs, apresentam riscos de complicações, incluindo infecções, sangramento e mau funcionamento do dispositivo. O acesso a tratamentos avançados, como transplante cardíaco e LVADs, também é limitado pela disponibilidade de órgãos doadores e custos. O gerenciamento bem-sucedido da insuficiência cardíaca depende muito da adesão do paciente a regimes complexos de medicamentos, mudanças no estilo de vida e consultas de acompanhamento, o que pode ser desafiador²⁰.

6. NECESSIDADE CONTÍNUA DE INOVAÇÃO

Avanços na medicina de precisão podem levar a terapias personalizadas com base no perfil genético, molecular e clínico de um indivíduo. Essa abordagem pode otimizar a eficácia do tratamento, minimizando os efeitos colaterais. A busca por novos agentes farmacológicos continua, com pesquisas em andamento sobre medicamentos que visam vias moleculares específicas envolvidas na fisiopatologia da insuficiência cardíaca²¹. As abordagens baseadas em biomarcadores visam identificar a insuficiência cardíaca mais cedo, permitindo intervenção oportuna e estratificação de risco. Biomarcadores promissores incluem galectina-3, ST2 solúvel e troponinas de alta sensibilidade²².

Tecnologias, como telemedicina e monitoramento remoto, podem melhorar o gerenciamento da insuficiência cardíaca, facilitando a coleta de dados do paciente em tempo real, rastreando a adesão à medicação e a intervenção precoce para aumento dos sintomas. Terapias regenerativas, como terapias com células-tronco e baseadas em genes, prometem reparar o miocárdio danificado e restaurar a função cardíaca. Dispositivos avançados de suporte mecânico visam melhorar a durabilidade, portabilidade e segurança de dispositivos como LVADs, tornando-os acessíveis a uma gama mais ampla de pacientes. Algoritmos de inteligência artificial e aprendizado de máquina estão sendo desenvolvidos para avaliar a progressão da insuficiência cardíaca, otimizar regimes de medicação e auxiliar em planos de tratamento personalizados²¹.

7. ESTRATÉGIAS EMERGENTES DE TRATAMENTO INTERDISCIPLINAR

A intersecção multidisciplinar facilita a exploração de novas formas de tratar a insuficiência cardíaca.

7.1 Células-tronco

O uso de células-tronco para estimular a cura do miocárdio é considerado uma nova abordagem para o tratamento da insuficiência cardíaca. Células-tronco pluripotentes induzidas (iPSCs), células-tronco embrionárias (ESCs) e células miogênicas do músculo esquelético têm sido extensivamente pesquisadas para o tratamento de doenças cardíacas, com o objetivo de reparar o coração no nível celular. Entre elas, as iPSCs e as ESCs são candidatas para regeneração miocárdica devido à sua capacidade de autorrenovação e seu potencial de se diferenciar em vários tipos de células, a exemplo dos cardiomiócitos²⁴. Cardiomiócitos derivados de iPSCs apresentam as propriedades práticas de cardiomiócitos, como contratilidade, batimento espontâneo e expressão de canal iônico. A expectativa é que o transplante de cardiomiócitos derivados de iPSCs melhore a função cardíaca por meio da contribuição mecanicista para a contração cardíaca e efeitos tróficos. A viabilidade de reparar o coração lesionado por transplante de cardiomiócitos derivados de iPSCs foi demonstrada em modelos animais²⁵.

O relato do primeiro transplante clínico de células progenitoras cardíacas derivadas de ESCs humanas relatou que paciente apresentou melhora significativa na função cardíaca três meses após o procedimento, demonstrando a viabilidade do transplante de células progenitoras cardíacas derivadas de ESCs humanas para o tratamento de insuficiência cardíaca isquêmica²⁶. Considerando as semelhanças entre cardiomiócitos derivados de ESCs humanas e cardiomiócitos derivados de iPSCs, a plataforma desenvolvida usando ESCs humanas também deve ser aplicável a iPSCs humanas²⁷.

Tem se observado um interesse crescente sobre o potencial das células miogênicas do músculo esquelético para tratar pacientes com insuficiência cardíaca. As células miogênicas do músculo esquelético são derivadas de células progenitoras do músculo esquelético e têm capacidade regenerativa. Elas podem ser transplantadas para um coração comprometido com o objetivo de reduzir o reparo antagonista ventricular, diminuir a fibrose intersticial e aumentar a função cardíaca. O acompanhamento de pacientes transplantados com células miogênicas do músculo esquelético mostrou uma melhora gradual nos sintomas clínicos e na função cardíaca, e uma diminuição na incidência de insuficiência cardíaca²⁸.

Mecanismos parácrinos desempenham um papel importante na terapia celular. Células estromais mesenquimais de diferentes fontes – ou seja, tecido adiposo, medula óssea – e células estromais cardíacas podem secretar substâncias biologicamente ativas, incluindo citocinas, vesículas extracelulares, entre outras, que desempenham o papel terapêutico no

coração lesionado. Porém, mais dados clínicos são necessários para dar suporte aos tratamentos baseados em células-tronco para insuficiência cardíaca, e o tipo de célula e dosagem ideais para terapia com células-tronco precisam ser melhor definidos²⁴.

7.2 Exossomos

Exossomos são nanovesículas comuns ligadas à membrana contendo várias biomoléculas, como lipídios, proteínas e ácidos nucleicos. Além de conterem uma variedade de complexos de proteínas associados à membrana, eles apresentam heterogeneidade molecular pronunciada e são criados por brotamento nas membranas plasmática e endossomal. Os exossomos são secretados extracelularmente pelas células, são absorvidos pelas células-alvo, fornecem informações biológicas às células-alvo e regulam as vias de sinalização²⁹. Os exossomos desempenham um papel fundamental na fisiopatologia das doenças cardiovasculares. Todos os principais tipos de células cardíacas, incluindo cardiomiócitos, células endoteliais e fibroblastos, liberam exossomos que modulam as funções celulares, atuando como mediadores de mensagens entre as células³⁰.

Estudos demonstraram que as células-tronco exercem efeitos terapêuticos por meio da função parácrina dos exossomos e demonstram a função terapêutica única dos exossomos^{31,32}. Os exossomos e sua carga fundamentam o mecanismo de ação dos cardiomiócitos derivados de iPSCs no resgate de cardiomiócitos danificados contra apoptose, necrose, inflamação, remodelação e fibrose no miocárdio infartado, fornecendo insights sobre o potencial terapêutico dos exossomos endógenos derivados de seus próprios derivados de iPSC³³. Durante a lesão cardíaca, os exossomos podem ser introduzidos exogenamente para promover o reparo do miocárdio por meio de seus efeitos antiapoptóticos, pró-angiogênicos e proliferativos para atingir o tratamento individualizado. Devido à sua membrana bicamada e tamanho em nanoescala, os exossomos protegem seus portadores da fixação do complemento ou da depuração ou dano de macrófagos, prolongando assim sua meia-vida circulante e aumentando sua atividade biológica. Assim, os exossomos podem ser usados como vesículas de administração de medicamentos para o tratamento de insuficiência cardíaca³⁴.

Os exossomos também podem atingir seletivamente tipos específicos de células e têm o potencial de fornecer medicina de precisão para insuficiência cardíaca³⁵. Foi descoberto que a distribuição de exossomos terapêuticos subsequentes no coração foi melhorada com sucesso e eficácia pelo pré-bloqueio da endocitose de exossomos por macrófagos. A estratégia estabelecida de entrega de exossomos em duas etapas – primeiro, bloqueando a captação de exossomos, seguida pela entrega de exossomos terapêuticos – será um método promissor para terapia direcionada. No geral, os exossomos superam a toxicidade potencial, imunogenicidade e incapacidade de penetrar barreiras de transportadores artificiais de fármacos

para direcionar a entrega das substâncias a tecidos específicos do coração, oferecendo uma nova estratégia para o tratamento preciso de pacientes com insuficiência cardíaca³⁶.

7.3 Biomateriais

Os biomateriais oferecem uma possibilidade de prevenir e tratar a insuficiência cardíaca após o infarto do miocárdio, e, com isso, estratégias de engenharia de tecidos usando biomateriais têm sido exploradas. O objetivo da engenharia de tecidos é mitigar a escassez crítica de órgãos doadores, por meio da fabricação *in vitro* de estruturas biológicas funcionais. A engenharia de tecidos clássica tem sido utilizada no tratamento de várias doenças, substituindo tecidos ou órgãos que foram comprometidos³⁷. Para o miocárdio, o remendo cardíaco é um bloco de tecido vivo projetado em laboratório para funcionar o mais próximo possível do tecido miocárdico natural. Os remendos cardíacos feitos de biomateriais são usados para substituir o miocárdio ventricular nativo doente ou danificado, mostrando bons resultados em modelos animais³⁸.

Os remendos cardíacos demonstram potencial para interromper o aumento e a remodelação do músculo cardíaco comprometido, melhorar a função cardíaca e prevenir a insuficiência cardíaca causada por danos ao músculo cardíaco³⁸. Os andaimes de biomateriais injetáveis também são uma nova estratégia para a engenharia de tecidos biológicos, visando promover a regeneração endógena do coração. Os andaimes injetáveis são entregues por meio de cateteres, permitindo que o material seja direcionado diretamente ao local da lesão, no interior do coração³⁹.

Inicialmente, os andaimes de biomateriais injetáveis transportavam células para entrega ao músculo cardíaco comprometido, de forma semelhante aos adesivos cardíacos. Agora foi descoberto que parte do próprio biomaterial tem um papel na prevenção da remodelação ventricular esquerda. Além das células, os materiais injetáveis podem ser usados para entregar outros agentes terapêuticos, como fatores de crescimento e genes para melhorar ainda mais a função cardíaca e a sobrevivência celular³⁹. A bioimpressão 3D é uma técnica promissora para a engenharia de tecidos cardíacos devido à sua capacidade de imprimir estruturas heterogêneas e fazer uso total de conquistas avançadas nos campos de engenharia de células e materiais⁴⁰.

Muitas estruturas intrincadas foram recentemente bioimpressas por impressão que imita o coração anatômico macroscópico. Uma válvula cardíaca de três folhetos, um coração de colágeno em escala neonatal e um modelo de ventrículo cardíaco humano são modelos do que foi impresso até o momento. Considera-se que o uso da bioimpressão 3D na engenharia de tecidos cardíacos oferece novas estratégias para o reparo de defeitos cardíacos⁴¹. Os biomateriais podem reparar o miocárdio danificado e, até certo ponto, interromper a progressão da insuficiência cardíaca após o infarto do miocárdio, superando as limitações do tratamento convencional³⁷.

7.4 Nanotecnologia

Campo multidisciplinar, emergente e dinâmico, que envolve estruturas atômicas e moleculares que exibem propriedades mecânicas, elétricas, catalíticas, térmicas, magnéticas e de imagem únicas, a nanotecnologia tem sido ultimamente uma das áreas mais promissoras da Cardiologia, devido as suas vantagens únicas no diagnóstico e tratamento de doenças⁴². As nanopartículas direcionadas são projetadas para se ligar especificamente à proteína selecionada, anexar-se ao biomarcador escolhido e detectar o início da insuficiência cardíaca em um estágio muito inicial com sensibilidade e precisão. Isso aumenta as chances de tratamento bem-sucedido e uma cura potencial, resultando em um melhor prognóstico⁴³.

A nanotecnologia permite a entrega eficaz de biomoléculas específicas a um local alvo sem expor células saudáveis e a capacidade de entregar moléculas terapêuticas a tecidos doentes específicos por meio de barreiras difíceis. Foi demonstrado que a administração do gene adenoviral S100A1 normalizou a expressão da proteína S100A1 em um modelo de rato pós-infarto de insuficiência cardíaca e reverteu a disfunção contrátil do miocárdio falho in vitro e in vivo. A transferência de genes via nanotecnologia para restaurar os níveis de proteína S100A1 no miocárdio falho pode ser uma nova estratégia terapêutica para o tratamento de insuficiência cardíaca⁴⁴. Em experimentos com animais, foi descoberto que os cardiomiócitos são capazes de internalizar e transportar nanomateriais para a região perinuclear e que esse processo não é tóxico. Além disso, os ensaios demonstram a viabilidade da administração de material farmacêutico, proteico e genético baseado em nanotecnologia para o miocárdio falho, fornecendo uma base para a nanotecnologia no tratamento de insuficiência cardíaca⁴⁵.

A nanotecnologia, portanto, terá um impacto profundo no tratamento da insuficiência cardíaca. A administração direcionada de fármacos encapsulados em nanopartículas contornará muitas das limitações das terapias convencionais, aumentando a concentração de fármacos eficazes no local de ação pretendido e reduzindo doses sistêmicas e efeitos colaterais adversos. No entanto, a biocompatibilidade, toxicidade e direcionamento de tecido-órgão de nanotransportadores ainda são desafios a serem resolvidos⁴⁶.

8. TERAPIAS COM BASE NAS CARACTERÍSTICAS INDIVIDUAIS DO PACIENTE

A variabilidade genética em resposta ao tratamento da insuficiência cardíaca também é considerada e, nesse caso, as informações genéticas podem complementar os dados clínicos convencionais, visando adaptar a terapia de acordo com as necessidades individuais do paciente com o objetivo, em última análise, melhorar os resultados. O surgimento de novos medicamentos eficazes para insuficiência cardíaca destacou a crescente

importância da fenotipagem do paciente, pois certos indivíduos podem ser incapazes de tolerar determinados medicamentos⁴⁷.

Pacientes diagnosticados com insuficiência cardíaca apresentam uma ampla gama de variações em termos de congestão, estado hemodinâmico e função renal. Portanto, parece racional adaptar ou priorizar medicamentos com base em perfis individuais, garantindo que cada paciente receba todas as vantagens da terapia médica orientada por diretrizes (GDMT)⁴⁷.

- **Pacientes com IC com insuficiência cardíaca, fibrilação atrial e pressão arterial normal** – a frequência ventricular de repouso ideal para pacientes com insuficiência cardíaca e fibrilação atrial ainda não foi estabelecida, mas está potencialmente dentro da faixa de 60 a 80 batimentos por minuto (bpm). A anticoagulação é recomendada para todos os pacientes com fibrilação atrial, a menos que os riscos superem os benefícios ou haja contraindicações específicas para esses medicamentos⁴⁷.
- **Pacientes com insuficiência cardíaca e doença renal crônica** – a doença renal crônica, caracterizada por uma taxa de filtração glomerular estimada inferior a 60 mL/min/1,73 m², afeta aproximadamente 4,5% da população em geral, mas pode acometer até 50% dos indivíduos com insuficiência cardíaca. A doença renal crônica representa o dobro do risco de mortalidade geral, tornando-a um indicador prognóstico mais poderoso do que a fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE). Durante a progressão da insuficiência cardíaca, podem surgir alterações dinâmicas na taxa de filtração glomerular, necessitando de consideração cuidadosa ao interpretar suas implicações. Os betabloqueadores podem ser administrados com segurança a pacientes com uma taxa de filtração glomerular estimada tão baixa quanto 30 mL/min/1,73 m², oferecendo uma vantagem distinta relacionada à redução da mortalidade. Estudos demonstraram a eficácia e a segurança da dapagliflozina e da empagliflozina na melhora dos resultados cardiovasculares e renais em pacientes com uma taxa de filtração glomerular estimada maior do que 20-25 mL/min/1,73 m²⁴⁷.

9. TERAPIAS COMPLEMENTARES E ADJUNTAS E O PAPEL DOS PROGRAMAS DE REABILITAÇÃO BASEADOS EM EXERCÍCIOS

Pacientes com insuficiência cardíaca sofrem reduções significativas em sua capacidade de se exercitar, levando a impactos negativos em seu desempenho de atividades diárias, qualidade de vida relacionada à saúde e, finalmente, suas taxas de hospitalização e mortalidade. No caso de pacientes com insuficiência cardíaca sistólica, o treinamento físico é reconhecido como um complemento valioso para um programa de gerenciamento baseado em evidências. Ele tem o potencial de trazer mudanças benéficas em vários aspectos, como VO₂ máximo, função hemodinâmica central, função do

sistema nervoso autônomo, função vascular e muscular periférica e capacidade de exercício. Essas adaptações contribuem para um efeito de treinamento, permitindo que os indivíduos atinjam cargas de trabalho de pico mais altas em uma frequência cardíaca mais baixa durante o esforço submáximo⁴⁸.

O treinamento físico não parece aumentar o débito cardíaco durante o exercício submáximo em indivíduos com insuficiência cardíaca. No entanto, há efeitos observados do treinamento, como um atraso em atingir o limiar ventilatório – uma medida consistente de aptidão cardiovascular – e de alcançá-lo em um nível mais alto de consumo de oxigênio (VO₂). A pressão da artéria pulmonar, a pressão capilar pulmonar e a resistência vascular sistêmica permanecem inalteradas após o treinamento, tanto em repouso quanto durante o exercício. Em relação à função diastólica do ventrículo esquerdo (VE) em pacientes com disfunção sistólica, o treinamento físico mostrou uma redução significativa no estresse da parede diastólica do VE em taxas de trabalho mais baixas (50% do pico de VO₂)⁴⁹.

10. INTERVENÇÕES NUTRICIONAIS E SUPLEMENTOS DIETÉTICOS

Indivíduos diagnosticados com insuficiência cardíaca precisam da implementação de medidas dietéticas, incluindo a limitação da ingestão de sódio e o cultivo de padrões alimentares saudáveis, para aliviar os sintomas e controlar efetivamente sua condição de longo prazo, pois frequentemente apresentam comorbidades como obesidade, diabetes e doença renal crônica. Consequentemente, eles podem ter uma ingestão inadequada de micronutrientes essenciais, incluindo minerais e vitaminas, devido a restrições alimentares impostas ao consumo de sódio e líquidos. Pesquisas demonstraram que os ácidos graxos ômega-3 reduzem a probabilidade de morte súbita resultante de arritmias cardíacas, assim como as taxas gerais de mortalidade em indivíduos diagnosticados com doença cardíaca coronária⁴⁹.

Além disso, os ácidos graxos ômega-3 são utilizados no tratamento de hiperlipidemia e hipertensão. Semente de linhaça e nozes, por exemplo, são fontes ricas desse ácido graxo. Incorporar ácidos graxos ômega-3 na dieta por meio da alimentação é a abordagem ideal, pois os alimentos naturalmente contêm compostos benéficos adicionais. Nesse caso, o peixe, abundante em arginina, glutamina e selênio, é uma opção alimentar capaz de fornecer vantagens para a saúde cardiovascular e os vasos sanguíneos⁴⁹.

11. PAPEL DA ACUPUNTURA NA INSUFICIÊNCIA CARDÍACA

A acupuntura, uma terapia convencional dentro da Medicina Tradicional Chinesa, demonstrou impactos favoráveis no sistema cardiovascular por meio de uma via neuro-humoral referida como via de circuito longo. A utilização da acupuntura em combinação com medicamentos para insuficiência cardíaca congestiva é capaz de aumentar a eficácia do tratamento. Isso é comprovado por evidências da ecocardiografia Doppler

colorida, alterações nos níveis de nitrogênio ureico e creatinina no sangue, assim como testes de tolerância ao exercício. Evidências de ensaios clínicos envolvendo seres humanos têm consistentemente observado que a acupuntura pode induzir efeitos notáveis no sistema cardiovascular e servir como uma opção de tratamento eficaz para vários distúrbios cardiovasculares⁴⁹.

REFERÊNCIAS

1. Zaree A, Dev S, Yaseen Khan I, et al. Cardiac rehabilitation in the modern era: optimizing recovery and reducing recurrence. *Cureus*. 2023;15:46006.
2. Chaudhary M, Dev S, Kumari A, et al. Holistic approaches to arrhythmia management: combining medication, ablation, and device interventions. *Cureus*. 2023;15:45958.
3. Zakir M, Ahuja N, Surksha M, et al. Cardiovascular complications of diabetes: from microvascular to macrovascular pathways. *Cureus*. 2023;15:45835.
4. Sachdeva P, Kaur K, Fatima S, et al. Advancements in myocardial infarction management: exploring novel approaches and strategies. *Cureus*. 2023;15:45578.
5. Mohamad T, Jyotsna F, Farooq U, et al. Individualizing medicinal therapy post heart stent implantation: tailoring for patient factors. *Cureus*. 2023;15:e43977.
6. Jyotsna F, Ahmed A, Kumar K, et al. Exploring the complex connection between diabetes and cardiovascular disease: analyzing approaches to mitigate cardiovascular risk in patients with diabetes. *Cureus*. 2023;15:e43882.
7. Jyotsna F, Mahfooz K, Sohail H, et al. Deciphering the dilemma: anticoagulation for heart failure with preserved ejection fraction (HFpEF). *Cureus*. 2023;15:e43279.
8. Jyotsna F, Mahfooz K, Patel T, et al. A systematic review and meta-analysis on the efficacy and safety of finerenone therapy in patients with cardiovascular and chronic kidney diseases in type 2 diabetes mellitus. *Cureus*. 2023;15:e41746.
9. Rogers C, Bush N. Heart failure: Pathophysiology, diagnosis, medical treatment guidelines, and nursing management. *Nurs Clin North Am*. 2015;50:787-99.

10. Gopinathannair R, Chen LY, Chung MK, et al. Managing atrial fibrillation in patients with heart failure and reduced ejection fraction: a scientific statement from the American Heart Association. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2021;14:HAE0000000000000078.
11. Seferović PM, Polovina M, Bauersachs J, et al. Heart failure in cardiomyopathies: a position paper from the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *Eur J Heart Fail*. 2019;21:553-76.
12. King-Dailey K, Frazier S, Bressler S, King-Wilson J. The role of nurse practitioners in the management of heart failure patients and programs. *Curr Cardiol Rep*. 2022;24:1945-56.
13. Chioncel O, Parissis J, Mebazaa A, et al. Epidemiology, pathophysiology and contemporary management of cardiogenic shock - a position statement from the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *Eur J Heart Fail*. 2020;22:1315-41.
14. Okumura T, Sawamura A, Murohara T. Palliative and end-of-life care for heart failure patients in an aging society. *Korean J Intern Med*. 2018;33:1039-49.
15. Greene SJ, Fonarow GC, Butler J. Risk profiles in heart failure: baseline, residual, worsening, and advanced heart failure risk. *Circ Heart Fail*. 2020;13:e007132.
16. Mitter SS, Pinney SP. Advances in the management of acute decompensated heart failure. *Med Clin North Am*. 2020;104:601-14.
17. Tompkins R, Romfh A. General principles of heart failure management in adult congenital heart disease. *Heart Fail Rev*. 2020;25:555-67.
18. McCartney SL, Patel C, Del Rio JM. Long-term outcomes and management of the heart transplant recipient. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol*. 2017;31:237-48.
19. Lee C, Beleznaï T, Hassan S, Rawat A, Douglas H, Kanagala P, Sankaranarayanan R. Ambulatory management of acute decompensation in heart failure. *Br J Hosp Med (Lond)*. 2019;80:40-5.
20. Heckman GA, Shamji AK, Ladha R, et al. Heart failure management in nursing homes: a scoping literature review. *Can J Cardiol*. 2018;34:871-80.

21. Rosenbaum AN, Agre KE, Pereira NL. Genetics of dilated cardiomyopathy: practical implications for heart failure management. *Nat Rev Cardiol.* 2020;17:286-97.
22. Antohi EL, Ambrosy AP, Collins SP, et al. Therapeutic advances in the management of acute decompensated heart failure. *Am J Ther.* 2019;26:e222-33.
23. Mechler K, Liantonio J. Palliative care approach to chronic diseases: end stages of heart failure, chronic obstructive pulmonary disease, liver failure, and renal failure. *Prim Care.* 2019;46:415-32.
24. Rikhtegar R, et al. Stem cells as therapy for heart disease: iPSCs, ESCs, CSCs, and skeletal myoblasts. *Biomed Pharmacother.* 2019;109:304–13.
25. Zimmermann W-H, et al. Engineered heart tissue grafts improve systolic and diastolic function in infarcted rat hearts. *Nat Med.* 2006;12(4):452–8.
26. Menasche P, et al. Human embryonic stem cell-derived cardiac progenitors for severe heart failure treatment: first clinical case report. *Eur Heart J.* 2015;36(30):2011–7.
27. Yoshida Y, Yamanaka S. Induced pluripotent stem cells 10 years later: For cardiac applications. *Circ Res.* 2017;120(12):1958–68.
28. Hagege AA, et al. Skeletal myoblast transplantation in ischemic heart failure: long-term follow-up of the first phase I cohort of patients. *Circulation.* 2006;114(1):1108–13.
29. Pegtel DM, Gould SJ. Exosomes. *Annu Rev Biochem.* 2019;88:487–514.
30. Ibrahim A, Marban E. Exosomes: fundamental biology and roles in cardiovascular physiology. *Annu Rev Physiol.* 2016;78:67–83.
31. Jung JH, Fu X, Yang PC. Exosomes generated from iPSC-derivatives: new direction for stem cell therapy in human heart diseases. *Circ Res.* 2017;120(2):407–17.
32. Gao L, et al. Exosomes secreted by hiPSC-derived cardiac cells improve recovery from myocardial infarction in swine. *Sci Trans Med.* 2020.
33. Yang PC. Induced pluripotent stem cell (iPSC)-derived exosomes for precision medicine in heart failure. *Circ Res.* 2018;122(5):661–3.
34. de Abreu RC, et al. Native and bioengineered extracellular vesicles for cardiovascular therapeutics. *Nat Rev Cardiol.* 2020;17(11):685–97.

35. Sahoo S, Kariya T, Ishikawa K. Targeted delivery of therapeutic agents to the heart. *Nat Rev Cardiol*. 2021;18(6):389–99.
36. Wan Z, et al. Mononuclear phagocyte system blockade improves therapeutic exosome delivery to the myocardium. *Theranostics*. 2020;10(1):218–30.
37. Shafiee A, Atala A. Tissue engineering: toward a new era of medicine. *Annu Rev Med*. 2017;68:29–40.
38. Querdel E, et al. Human engineered heart tissue patches remuscularize the injured heart in a dose-dependent manner. *Circulation*. 2021;143(20):1991–2006.
39. Radisic M, Christman KL. Materials science and tissue engineering: repairing the heart. *Mayo Clin Proc*. 2013;88(8):884–98.
40. Wang Z, et al. 3D bioprinting in cardiac tissue engineering. *Theranostics*. 2021;11(16):7948–69.
41. Lee A, et al. 3D bioprinting of collagen to rebuild components of the human heart. *Science*. 2019;365(6452):482–7.
42. Hajipour MJ, et al. Nanoscale technologies for prevention and treatment of heart failure: challenges and opportunities. *Chem Rev*. 2019;119(21):11352–90.
43. Aslan K, Grell TA. Rapid and sensitive detection of troponin I in human whole blood samples by using silver nanoparticle films and microwave heating. *Clin Chem*. 2011;57(5):746–52.
44. Most P, et al. Cardiac adenoviral S100A1 gene delivery rescues failing myocardium. *J Clin Invest*. 2004;114(11):1550–63.
45. Ruiz-Esparza GU, et al. A specifically designed nanoconstruct associates, internalizes, traffics in cardiovascular cells, and accumulates in failing myocardium: a new strategy for heart failure diagnostics and therapeutics. *Eur J Heart Fail*. 2016;18(2):169–78.
46. Nabofa WEE, et al. Cardioprotective effects of curcumin in based poly lactic acid nanoparticle on myocardial infarction in guinea pigs. *Sci Rep*. 2018.
47. Mullens W, Damman K, Testani JM, Martens P, Mueller C, Lassus J, et al. Evaluation of kidney function throughout the heart failure trajectory - a

position statement from the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *Eur J Heart Fail.* 2020;22:584-603.

48. Fletcher GF, Balady GJ, Amsterdam EA, Chaitman B, Eckel R, Fleg J, et al. Exercise standards for testing and training: A statement for healthcare professionals from the American heart association. *Circulation.* 2001;104:1694-740.

49. Kuehneman T, Gregory M, de Waal D, Davidson P, Frickel R, King C, et al. Academy of nutrition and dietetics evidence-based practice guideline for the management of heart failure in adults. *J Acad Nutr Diet.* 2018;118:2331-45.

CAPÍTULO 2

EVOLUÇÃO DOS BIOMARCADORES CARDÍACOS: DIAGNÓSTICO E PROGNÓSTICO APRIMORADOS

Andrezza Quirino Ramalho de Moura

RESUMO

A identificação e utilização de biomarcadores cardíacos evoluíram significativamente nas últimas décadas, desempenhando um papel crucial no diagnóstico, prognóstico e monitoramento de doenças cardiovasculares. Inicialmente, enzimas como a creatina quinase MB (CK-MB) foram amplamente utilizadas para detectar lesão miocárdica, mas sua especificidade limitada impulsionou a busca por marcadores mais precisos. O advento da troponina cardíaca (cTn) revolucionou a cardiologia ao permitir a detecção precoce de lesões miocárdicas, sendo hoje o padrão-ouro no diagnóstico de infarto agudo do miocárdio (IAM). Paralelamente, biomarcadores inflamatórios, como a proteína C-reativa de alta sensibilidade (hs-CRP), demonstraram correlação com o risco cardiovascular, expandindo as possibilidades de estratificação de risco. Recentemente, moléculas como a ST2 e o fator de diferenciação de crescimento-15 (GDF-15) emergiram como preditores robustos de insuficiência cardíaca e mortalidade cardiovascular. Da mesma forma, metaloproteinases de matriz (MMPs) e seus inibidores têm sido investigados devido ao seu papel na remodelação vascular e na progressão da aterosclerose. Além disso, biomarcadores como endocan e galectinas vêm sendo explorados por sua associação com disfunção endotelial e inflamação. O avanço das técnicas ômicas, incluindo transcriptômica e proteômica, tem permitido a descoberta de novos biomarcadores, como microRNAs, que apresentam potencial diagnóstico e terapêutico. Esses avanços indicam uma tendência para a medicina personalizada, na qual perfis individuais de biomarcadores poderão guiar condutas terapêuticas mais eficazes. Com o contínuo desenvolvimento de tecnologias de alta sensibilidade e especificidade, espera-se que os biomarcadores cardíacos se tornem ainda mais precisos, permitindo intervenções precoces e reduzindo a morbimortalidade cardiovascular.

Palavras-chave: Biomarcadores. Doenças cardiovasculares. Troponina. Metaloproteinases da matriz. MicroRNAs. Exossomos.

1. INTRODUÇÃO

Geralmente, biomarcadores são definidos como uma característica objetivamente medida e avaliada para auxiliar a compreensão de um ou mais dos seguintes aspectos: previsão da doença, sua causa, seu diagnóstico e a resposta à intervenção. Sob esta definição, até mesmo parâmetros comuns, como pressão arterial e frequência cardíaca, podem ser consideradas biomarcadores. Porém, a concepção atual é mais associada à bioquímica clínica¹. Em relação aos biomarcadores cardíacos, historicamente o primeiro registro remete a uma observação feita em 1954, que detalhava um aumento na concentração de aspartato aminotransferase no sangue 3 a 4 horas após um infarto agudo do miocárdio (IAM). No ano seguinte, um aumento semelhante na atividade da lactato desidrogenase sérica também foi relatado após o IAM².

Posteriormente, a creatina quinase (CK) foi considerada muito mais sensível do que a aspartato aminotransferase ou a lactato desidrogenase, com sensibilidade $\leq 98\%$ em 72 horas³. Encontradas no músculo esquelético e cardíaco, essas enzimas, no entanto, podem levar a muitos falsos positivos, um problema parcialmente superado pela banda CK-miocárdica (MB), uma isoenzima de CK, que, apesar de também estar presente no músculo esquelético, concentra uma proporção muito maior no miocárdio. A separação de isoformas séricas de isoenzimas de CK com o uso de eletroforese em gel de poliacrilamida, identificando assim o MB de CK, foi descrita pela primeira vez em 1972 e anunciou a ubiquidade de utilização durante a década de 1980⁴.

A medição de peptídeos e proteínas em fluidos biológicos foi aprimorada com o desenvolvimento do radioimunoensaio por Berson & Yallow, no final da década de 1960, que permitiu uma medição precisa e exata de pequenas quantidades de proteínas, evidentes pela medição bem-sucedida da mioglobina em 1978⁵. Preocupações com a complexidade experimental e o uso de radiação, no entanto, levaram à substituição do radiomarcador por marcadores enzimáticos no imunoensaio ELISA, que mediu, pela primeira vez, a massa de CK-MB, substituindo o método eletroforético^{6,7}. Em 1985, o grupo de estudo Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) relatou que pacientes com IAM foram altamente beneficiados ao receberem trombólise dentro de 4 a 6 horas de dor no peito. Isso fez com que um marcador bioquímico precoce de IAM se tornasse essencial para o diagnóstico de lesão miocárdica, ajudando a promover o desenvolvimento do ensaio de troponina (Tn)⁸.

2. DOENÇAS CARDIOVASCULARES E BIOMARCADORES

As doenças cardiovasculares (DCV) são a principal causa de morte em todo o mundo, incluindo doenças cardíacas coronárias e isquêmicas, insuficiência cardíaca congestiva, doenças arteriais periféricas, trombose venosa profunda ou arterial, embolia pulmonar (EP) e doenças cerebrovasculares⁹. Quando detectadas precocemente, muitas DCVs podem

ser prevenidas com a reversão de fatores de risco modificáveis relevantes, como tabagismo, inatividade física, obesidade, diabetes, hipertensão e distúrbios lipídicos. Por isso, é importante ter ferramentas eficazes para triagem, diagnóstico e prognóstico. É nesse caso que os biomarcadores são cada vez mais reconhecidos por desempenharem um papel fundamental. Aronson et al., por exemplo, definiram um biomarcador como uma observação biológica que substitui e idealmente prevê um desfecho clinicamente relevante ou resultado intermediário que é mais difícil de observar¹⁰.

O National Institute of Health Consortium, por sua vez, define os biomarcadores como uma característica que é objetivamente medida e avaliada como um indicador de processos biológicos normais, processos patogênicos ou respostas farmacológicas a uma intervenção terapêutica, conforme mencionado por Strimbu & Tavel¹. Mudanças nos biomarcadores, portanto, indicam condições fisiológicas ou patológicas e podem refletir respostas à terapia. Esta definição de amplo escopo de biomarcadores abrange medições de proteínas, metabólitos e fatores genéticos¹⁰. Em uma visão mais ampla, os procedimentos de imagem usados para identificar e avaliar funções biológicas anormais também são considerados biomarcadores¹¹.

Em 2009, a American Heart Association (AHA) propôs uma estrutura padronizada de avaliação e definiu critérios para a recomendação do uso clínico de novos marcadores de risco cardiovascular. Dependendo de sua função, os biomarcadores se enquadram em três classificações principais – biomarcadores de triagem, diagnóstico e prognóstico – e podem ter valor crítico para avaliar riscos associados a vários fatores relacionados à saúde ou doença. Esses fatores podem ser a suscetibilidade a características genéticas ou fatores ambientais, marcadores em pontos ao longo do desenvolvimento da doença e/ou progressão, bem como endpoints subclínicos ou clínicos ou substitutos usados na avaliação da segurança e eficácia de opções terapêuticas¹².

3. BIOMARCADORES DE LESÃO MIOCÁRDICA

3.1 Troponinas

As troponinas cardíacas (cTn), ou o complexo de troponina, são compostas por três proteínas reguladoras: troponina I (cTnI), troponina T (cTnT) e troponina C (cTnC) que, integradas aos filamentos finos do músculo cardíaco (proteína actina), desempenham um papel relevante na regulação da atividade do músculo cardíaco, incluindo as concentrações de cálcio intracelular durante todo o processo de contração/relaxamento. A TnC é expressa nos miócitos cardíacos e esqueléticos lentos, enquanto as isoformas cardíacas de TnI e TnT correspondem exclusivamente ao coração. A proporção de ambas as isoformas aumenta durante o desenvolvimento fetal humano até serem expressas exclusivamente no coração no nono mês após

o nascimento. Assim, tanto TnI quanto TnT são indicados para investigar patologias cardíacas³⁷.

Atualmente, a avaliação dos níveis séricos de TnT e TnI – as troponinas altamente específicas de comprometimento do miócito cardíaco – é um dos biomarcadores mais importantes no diagnóstico precoce de infarto do miocárdio (IM) associado à remodelação dos vasos coronários e ventriculares¹⁵. Em 2018, uma declaração de consenso da European Society of Cardiology (ESC), do American College of Cardiology Foundation (ACCF), da American Heart Foundation (AHA) e da World Heart Federation (WHF) definiu o IM como um aumento e/ou queda na cTn com pelo menos um valor acima do limite de referência superior do 99º percentil no contexto de sintomas ou evidências clínicas de isquemia miocárdica¹⁶.

Diferentes métodos podem ser usados para medir as concentrações plasmáticas de troponinas, incluindo os de alta e padrão sensibilidade. O consenso ESC/ACCF/AHA/WHF recomenda a detecção de métodos de troponina de alta sensibilidade (hs) no percentil 99 de uma população de referência aparentemente saudável com variabilidade inferior a 10%. Essa abordagem permite a detecção mais precoce e o aumento do diagnóstico de IM, assim como uma redução de casos com angina instável, melhor estratificação de risco, melhor gerenciamento de medicamentos e seleção de estratégia invasiva precoce versus invasiva seletiva para pacientes com síndrome coronária aguda (SCA)¹⁷.

No entanto, o consenso ESC/ACCF/AHA/WHF não fornece recomendações para o uso do valor do percentil 99 para avaliação de risco – que é uma questão separada –, mas sim do hs-Tn. A interpretação dos níveis de cTn, no entanto, exige uma avaliação clínica criteriosa em emergências como potencial de IM agudo, pois os níveis de cTn podem ser identificados em populações aparentemente saudáveis, especialmente quando medidos por métodos de alta sensibilidade¹⁸. Gatilhos de vazamento de cTn não relacionados à necrose irreversível dos cardiomiócitos podem incluir troponina elevada após atividade física prolongada, IM induzível e episódios prolongados de taquiarritmia, mesmo em indivíduos considerados saudáveis. Porém, ainda não está claro se a elevação das troponinas nessas condições é semelhante às células com ruptura da membrana após a morte celular do miocárdio. Também não se sabe se um desequilíbrio entre a demanda e o suprimento de oxigênio em pacientes com doença cardíaca subclínica medeia a secreção de troponina em indivíduos aparentemente saudáveis^{19,20}.

No geral, a cTn tem uma meia-vida plasmática curta de cerca de 2 horas após a liberação do miocárdio lesionado. É importante notar que a cTnT liberada após o IM exibe uma cinética discreta com dois picos, que começa a aumentar de 3 a 4 horas após a lesão e se eleva lentamente para um segundo pico mais baixo durante vários dias, até 2 semanas após o início da lesão²¹. A cTnI é liberada mais rapidamente, dentro de 1 a 2 horas do IM²². O padrão de secreção de cTn contribui com o diagnóstico e prognóstico do IM. Pacientes com grande IM reperfundido, por exemplo, apresentam um padrão

clássico de liberação de tempo bifásico de cTnT, enquanto o padrão de liberação de cTnT é diferente em IM não reperfundido, assim como em pequenos IMs. É relatado que a detecção do pico inicial pode ajudar a avaliar o estado da reperfusão microvascular, enquanto os níveis de cTn circulante no terceiro ou quarto dia representam o tamanho do IM^{21,23}.

Além disso, as cTn são liberadas na circulação sistêmica em resposta à lesão do miócito cardíaco, como na necrose/isquemia miocárdica, estresse da parede miocárdica resultante do aumento das pressões de enchimento do ventrículo esquerdo (VE), aumento de citocinas inflamatórias, estresse oxidativo ou catecolamina e destruição celular direta²¹. Com isso, as troponinas conquistaram destaque como biomarcadores de múltiplas DCVs além do IM. Nesse caso, a cardiomiopatia de Takotsubo (TC), que causa extensa disfunção aguda do movimento da parede regional e não pode ser diagnosticada com base apenas no eletrocardiograma (ECG), resulta em um aumento modesto nos níveis de cTn, com o pico ocorrendo em 24 h e um declínio mais rápido nos níveis do que o observado na SCA. A elevação nos níveis de cTn, no entanto, não reflete a disfunção característica da TC²⁴.

Portanto, a liberação de cTn na TC parece não estar relacionada à necrose isquêmica dos cardiomiócitos, o que pode explicar por que a cTn não tem valor prognóstico nessa doença²⁵. Na insuficiência cardíaca (IC) aguda e crônica, a possível causa da liberação de troponina é o aumento da pré-carga ventricular, provocando tensão miocárdica. Embora a etiologia não seja especificada pela cTn elevada, há um forte valor prognóstico, pois os níveis aumentados da cTn estão intimamente ligados à gravidade da IC²⁶. Pacientes com dissecção aórtica também apresentam aumentos semelhantes na cTn aos observados no IM associado à SCA, tornando a cTn uma ferramenta de diagnóstico ruim. Da mesma forma, a estenose aórtica e outras doenças valvares têm níveis elevados de TnT e TnI, conforme descrito na literatura. Por exemplo, foi relatado que a hs-TnT desempenha um papel de fator prognóstico independente para pacientes com estenose aórtica após cirurgia de substituição valvar^{27,28}.

As condições inflamatórias cardíacas também podem apresentar níveis aumentados de cTn, mais especificamente na pericardite aguda, por meio do envolvimento do epicárdio no processo inflamatório²⁹, enquanto um acidente vascular cerebral (AVC) – tanto o AVC isquêmico quanto a hemorragia intracerebral – pode causar um aumento na cTn, devido a danos secundários ao coração ou uma SCA primária concomitante³⁰. Embora a razão não seja totalmente compreendida, pacientes com embolia pulmonar aguda (EP) apresentam níveis aumentados de cTn. Uma explicação poderia ser a hipoxemia resultante da incompatibilidade perfusão-ventilação, hipoperfusão e embolia paradoxal de veias sistêmicas para artérias coronárias³¹. Em pacientes com EP, a cTnT atinge o pico em níveis mais baixos e persiste por um período de tempo mais curto em comparação com os valores de cTnT no IM agudo³².

A hs-cTnT elevada, por sua vez, precede o avanço da hipertensão e potencialmente identifica pessoas com risco futuro e danos hipertensivos em órgãos-alvo. No entanto, não há recomendações para medir a hs-cTnT na triagem de hipertensão. Por isso, mais pesquisas são necessárias para estabelecer o uso clínico de troponinas no contexto da hipertensão³³.

Entre as desvantagens das troponinas cardíacas como biomarcador de DCV, é possível destacar que elas não são específicas para DCV, pois podem aumentar em várias outras condições. Isso inclui sepse, síndrome do desconforto respiratório agudo, doença pulmonar obstrutiva crônica, insuficiência renal, diabetes, evento neurológico agudo, quimioterapia, medicamentos e toxinas. Além disso, o aumento de cTn não indica uma etiologia específica de DCV, por exemplo, se indica IM, doença arterial coronária, lesão miocárdica ou disfunção crônica relacionada ao miocárdio ou razões de síndrome coronária não aguda³⁴.

Além disso, há questões técnicas relacionadas aos métodos usados para medir cTn. O uso de ensaios de alta sensibilidade para medir troponinas, por exemplo, leva à detecção de cTn na população mais ampla com ou sem DCVs³⁵. As eficiências dos ensaios de cTn também são influenciadas por comorbidades, que causam a medição de níveis imprecisos de circulação de cTn, como visto em hemólise grave³⁶. Questões analíticas relacionadas a anticorpos heterofílicos ou interferência de autoanticorpos podem causar resultados falso-positivos ou negativos de cTn, que de outra forma não podem ser justificados apesar de avaliações clínicas completas³⁷.

3.2 Creatina quinase MB (CK-MB)

A creatina quinase MB (CK-MB) constituiu o padrão ouro para o diagnóstico de IM no passado, embora as diretrizes atuais da European Society of Cardiology (ESC) não recomendem sua medição de rotina para fins diagnósticos. A creatina quinase metaboliza a creatina e a adenosina trifosfato (ATP) em creatina fosfato e adenosina difosfato (ADP) nas células musculares, enquanto a isoenzima CK-MB constitui 20% do pool geral de CK do miocárdio. A CK-MB começa a aumentar de 4 a 6 horas após um IM, atinge seu ápice em 24 horas e diminui em 48 a 72 horas, possibilitando a detecção precoce de um novo infarto^{38,39}. Durante as primeiras 6 horas após um IM, a CK-MB tem um VPN de 97% e uma sensibilidade de 91%. Como a CK-MB também é liberada do músculo esquelético, é importante evitar falsos positivos no diagnóstico, mantendo atenção à regularidade e à quantidade de secreção. Uma relação CK-MB:CK > 2,5% aumenta a probabilidade de fontes cardíacas³⁹.

Além das propriedades diagnósticas, a CK-MB também tem características prognósticas, uma vez que seu pico se correlaciona com a largura da lesão e anomalias de movimento da parede em infartos menores não transmuralis e maiores após a reperfusão^{40,41}. Quatro meses após sofrerem um STEMI, pacientes foram avaliados por Xiang et al⁴², que consideraram o pico de CK-MB um preditor muito forte do índice de volume

sistólico final, auxiliando no prognóstico da remodelação do ventrículo esquerdo (VE). Outras associações úteis consistem em níveis máximos de CK-MB correlacionados com a mortalidade em 3 anos no NSTEMI após intervenção coronária percutânea (ICP)⁴³ e com a rara incidência de IC após um STEMI⁴⁴. Entre pacientes com IM submetidos a angiografia coronária, aqueles com um log pré-procedimento (CK-MB) >4,7 apresenta uma incidência maior de lesão renal aguda induzida por contraste (CI-AKI), independentemente de outros fatores de risco⁴⁵.

3. Biomarcadores de ativação neuro-hormonal

3.2 Peptídeos natriuréticos cardíacos

Grupo de hormônios secretados pelos cardiomiócitos, os peptídeos natriuréticos (NPs) são responsáveis por vários papéis protetores do sistema cardiovascular, incluindo diurese, natriurese e vasodilatação, além da oposição aos efeitos do sistema aldosterona-renina. Também estimulam processos metabólicos como lipólise, perda de peso e melhora da sensibilidade à insulina⁴⁶, sendo suas anormalidades associadas a diversas doenças cardiovasculares – insuficiência cardíaca (IC), fibrilação atrial, hipertensão arterial sistêmica e doenças cardíacas inflamatórias – o que os tornam biomarcadores para avaliar a patogênese, diagnóstico, prognóstico e terapia de DCVs⁴⁷. Em humanos, os principais NPs cardíacos são o peptídeo natriurético atrial (ANP), o peptídeo natriurético tipo B (BNP) e o peptídeo natriurético tipo C (CNP), que formam um sistema regulador bem integrado e possuem conformação estrutural semelhante, mas potência diferente⁴⁸.

Enquanto a regulação transcricional do ANP e do BNP em humanos é controlada pelas células cardíacas, a transcrição do CNP não é controlada por nenhum tipo específico de cardiomiócitos, pois ele é derivado principalmente de células endoteliais e se apresenta no miocárdio atrial e ventricular^{49,50}. Em condições patológicas, o principal estimulante para a liberação de ANP e BNP é o estiramento mecânico do miocárdio e a ativação neuro-hormonal, sendo tanto o BNP quanto o ANP elevados uma resposta ao estresse da parede do ventrículo induzido por miócitos esticados devido à sobrecarga de pressão ou expansão de volume do ventrículo – presentes em condições de IC e IM^{51,52}. A liberação de BNP ou ANP melhora o relaxamento miocárdico ao inibir a vasoconstrição, a retenção de líquidos e as ações antiuréticas do sistema renina-angiotensina-aldosterona estimulado⁴⁶.

Todos os peptídeos natriuréticos são sintetizados como pré-pró-hormônios, que são clivados em um fragmento N-terminal inativo (NTproANP, NT-proBNP) e o ANP biologicamente ativo ou BNP⁵³. Assim como o BNP e o ANP biologicamente ativos, o NT-proBNP e o NT-proANP podem ser encontrados no plasma⁵⁴. O ANP ativo tem uma meia-vida muito curta, de menos de 5 min, o que torna o NT-proANP um biomarcador mais confiável, já que é secretado correlacionalmente com o ANP, mas tem uma meia-vida mais longa (60 a 120 min)⁵⁵. Como o NT-proANP pode ser clivado em

fragmentos ainda menores in vivo, a determinação do proANP médio-regional (aminoácidos 53–90; MR-proANP) é o local de detecção favorável do ANP⁵⁶. A meia-vida do BNP e do NT-proBNP é de 20 min e 90 a 120 min, respectivamente, e seus níveis circulantes podem ser usados no atendimento ao paciente, pois estão correlacionados⁵⁷.

A elevação dos níveis circulantes de NPs auxilia na detecção de DCVs e está relacionada a um pior prognóstico, independentemente da etiologia do aumento. Na realidade, os NPs são responsáveis pela classificação da gravidade, influenciando os planos de tratamento e avaliando o prognóstico da doença cardíaca⁵⁸. Os níveis de BNP e NT-proANP são relatados como preditivos independentes do risco de morte por evento cardiovascular grave, IC, acidente vascular cerebral ou ataque isquêmico transitório e fibrilação atrial. Em indivíduos aparentemente saudáveis, o NTproBNP fornece informações prognósticas de mortalidade e primeiros eventos cardiovasculares graves que vão além dos fatores de risco clássicos⁵⁹.

Na IC aguda, os NPs aumentam para níveis sanguíneos muito altos enquanto apresentam menor extensão na IC crônica. Segundo as diretrizes da ACCF/AHA/ESC, o BNP e o NT-proBNP são considerados os biomarcadores mais valiosos e confiáveis para o diagnóstico de IC aguda e crônica, com aumento proporcional à gravidade da doença^{60,61}. Esse aumento ocorre pois os pacientes podem manifestar um estado de insuficiência de BNP, relacionado tanto à deficiência de BNP ativo quanto à resistência às suas ações⁶². O ANP, no entanto, também é secretado em pacientes com IC crônica, sendo sua liberação menos acentuada do que a do BNP e suprimida em casos graves pelo aumento do BNP. A medição do MR-proANP, por sua vez, pode fornecer informações adicionais relevantes na avaliação da IC e se correlaciona com o estresse da parede ventricular e a gravidade da doença⁵⁶.

Como os NPs afetam várias funções do sistema cardiovascular, seus níveis aumentam em diferentes DCVs, a exemplo das doenças cardíacas isquêmicas agudas, incluindo IM, associadas a uma elevação dos níveis de BNP e NT-proBNP, o que possibilita prever o prognóstico e sua gravidade⁶³. Após o IM, o NT-proBNP se mantém elevado por cerca de 12 semanas, podendo ser mais útil do que o BNP como um biomarcador diagnóstico e prognóstico⁶⁴. Além disso, o BNP e o NT-proBNP estão relacionados a arritmias, já que ambos se encontram elevados em pacientes com fibrilação atrial^{65,66}. Aumento paralelo nos níveis circulantes de NPs e troponinas também foi relatado em pacientes com várias taquicardias⁶⁷. Experimentos com animais indicam que o mRNA do BNP e sua proteína aumentam 10 minutos após arritmias ventriculares letais transitórias, possivelmente mediadas por estiramento miocárdico⁶⁸.

Os níveis de BNP também são consideravelmente elevados na TC, com um valor de razões BNP/cTnT e BNP/CK-MB iniciais para distinguir a TC do IM agudo, com maior precisão do que apenas o BNP sozinho⁶⁹. Pacientes

com doenças valvares, incluindo estenose aórtica, apresentam níveis aumentados de NPs, que são úteis para o monitoramento clínico antes e depois da cirurgia valvar. Geralmente, os níveis de NPs tendem a aumentar de acordo com a gravidade da disfunção valvular e a consequente remodelação cardíaca, fornecendo detalhes prognósticos capazes de orientar a estratificação de risco e o agendamento da cirurgia⁷⁰.

Níveis elevados de NPs podem ser observados na embolia pulmonar, indicando uma possível distensão do coração direito, mas não na mesma extensão que na IC⁷¹. Pacientes com outras doenças pulmonares podem apresentar níveis elevados de BNP, porém muito mais baixos do que na IC. Anormalidades do coração direito resultantes de doença pulmonar grave são capazes de ocasionar aumento dos níveis circulantes de NPs, que também apresentam informações importantes sobre a gravidade da hipertensão^{72,73}. Dados de um estudo indicaram o valor prognóstico para NT-proBNP para detectar danos estruturais cardíacos subjacentes em pacientes hipertensos assintomáticos⁷⁴, enquanto em outro estudo foi sugerido que os níveis de BNP podem auxiliar na previsão da presença de disfunção da parede ventricular⁷⁵.

Como desvantagens, concentrações circulantes aumentadas de NPs na circulação para diagnóstico de DCV não são adequadamente precisas ou específicas. Na realidade, a expressão de NPs não é exclusiva do coração, sendo o ANP detectado nos pulmões, cérebro, fígado e em vários tipos de células, como células imunes, e o BNP em humanos expresso no cérebro, pulmões, rins, aorta e glândulas suprarrenais^{76,77}. Fora do coração, as concentrações de ANP e BNP são muito menores. Frequentemente, seu valor diagnóstico é complicado devido a condições não cardíacas – algumas delas potencialmente fatais –, como insuficiência renal aguda ou crônica⁷⁸, cirrose hepática ascítica⁷⁹, doenças respiratórias⁸⁰, obesidade e distúrbios endócrinos, como hiperaldosteronismo⁸¹, tumores suprarrenais⁸² e hipertireoidismo⁸³. Além disso, vários elementos fisiológicos estão associados a níveis mais elevados de NPs, incluindo o aumento da idade e o sexo feminino⁸⁴.

4.2 Copeptina

Marcador neuro-hormonal do estresse, a copeptina é a porção C-terminal de 39 aminoácidos do peptídeo precursor da vasopressina arginina (AVP), que é liberada da glândula pituitária posterior para a corrente sanguínea mediante estímulos apropriados⁸⁵. A taxa de liberação de copeptina está diretamente ligada à liberação de AVP, que é essencial para preservar o equilíbrio hídrico do corpo. Também conhecida como hormônio antidiurético (ADH), a AVP controla a reabsorção renal de água livre, o volume total de sangue, a osmolalidade do fluido corporal, a vasoconstrição, a contração miocárdica e a proliferação celular⁸⁶. A AVP tem um baixo peso molecular de nove aminoácidos e uma meia-vida muito curta, de 24 minutos, por isso seus níveis são melhor representados pela copeptina circulante, que

é mais confiável. Na verdade, a coceptina tem dias de estabilidade após a retirada do sangue e é medida por um ensaio imunoluminométrico do tipo sanduíche dentro de 3 horas^{87,88}.

A coceptina é secretada no início do IM. Porém, existem dados controversos sobre sua utilidade no diagnóstico do IM, com alguns dados indicando seu valor na identificação de pacientes de baixo risco que chegam à emergência com um potencial IM agudo⁸⁹. Outros estudos apontam que se os ensaios rápidos de exclusão de hs-cTn estiverem disponíveis, a coceptina tem valor agregado limitado⁹⁰. Em combinação com cTn, níveis de coceptina podem fornecer informações prognósticas. Seus níveis também aumentam em várias DCVs, incluindo o desenvolvimento de IC, onde os níveis de AVP circulante se elevam^{91,92}. Na realidade, a coceptina demonstrou ser um prognosticador valioso do resultado e da gravidade da IC, além de um prognosticador independente da mortalidade, geralmente indicando um prognóstico ruim⁹³. Níveis aumentados de coceptina também são observados na EP, na síndrome aórtica aguda e na hipertensão⁸⁶.

No geral, a coceptina não é um marcador específico para DCV, sendo mais um biomarcador complementar, capaz de ser usado como parte de um painel de prognóstico de risco para melhor orientar decisões clínicas. Suas desvantagens como biomarcador de DCV incluem outros distúrbios aos quais seus níveis elevados estão associados, incluindo distúrbios respiratórios (por exemplo, exacerbação aguda de doença pulmonar obstrutiva crônica, infecções do trato respiratório inferior e dispneia aguda), sepse, choque séptico e hemorrágico, diabetes, síndrome metabólica, hiponatremia, choque vasodilatador, diabetes, doença renal policística, hemorragia intracerebral, acidente vascular cerebral isquêmico e lesão cerebral traumática⁹⁴.

5. BIOMARCADORES ADICIONAIS

5.1 Proteína de ligação a ácidos graxos do tipo cardíaco (H-FABP)

A proteína de ligação a ácidos graxos do tipo cardíaco (H-FABP) pertence à família FABP e desempenha um papel em várias atividades celulares, incluindo transporte de lipídios cardíacos, regulação da proliferação celular e homeostase dos miócitos⁹⁵. A família FABP é encontrada em tecidos que demandam maior atividade de ácidos graxos, sendo o H-FABP concentrado principalmente no coração⁹⁶. Grandes quantidades de H-FABP são encontradas em células musculares e rapidamente secretadas após danos cardíacos, devido ao baixo tamanho molecular e à localização citoplasmática livre⁹⁷. Nenhuma reação cruzada foi observada entre H-FABP e outros tipos de FABP, mesmo com as diferenças de H-FABP em morfologia e imunologia. Consequentemente, H-FABP exibe uma especificidade significativa para diagnóstico de danos miocárdicos⁹⁸.

Muitos relatórios destacam o H-FABP como um antigo marcador específico de dano miocárdico. Comparados às troponinas cardíacas, seus níveis de circulação se elevam três horas após o início do IM agudo e

retribuem dentro de 20 horas⁹⁹. Além disso, o H-FABP circulante também aumenta de forma significativa após 15 minutos de IM induzido por ablação transcoronária de hipertrofia septal em pacientes com cardiomiopatia obstrutiva hipertrófica⁹⁷. Alguns estudos, no entanto, sugerem valor adicional do uso do H-FABP em conjunto com hs-troponinas⁸², enquanto outros não indicam vantagens dos níveis de H-FABP com cTn para o diagnóstico de IM agudo¹⁰⁰.

Relatórios avaliaram a função do H-FABP na IC, sugerindo uma associação imparcial entre o H-FABP e os resultados da IC, assim como o risco de lesões cardíacas prejudiciais¹⁰¹. Níveis mais elevados de H-FABP são registrados em pacientes com arritmia e IC¹⁰². Uma correlação imparcial do H-FABP com os resultados clínicos também foi identificada em pacientes hipertensos com doença da valva aórtica¹⁰³. Além disso, a remodelação cardíaca caracterizada pelo ECG está correlacionada com os níveis de H-FABP em pacientes que exibiram níveis de troponina abaixo dos limites atuais¹⁰⁴. O H-FABP desempenha um papel na avaliação de risco de EP, pois indica a tensão do ventrículo direito precocemente¹⁰⁵.

As desvantagens do H-FABP como um biomarcador de DCV correspondem a resultados pouco claros na disfunção renal, já que a eliminação do H-FABP é completamente dependente dos rins, e ao fato de que o H-FABP tem baixa especificidade na presença de lesão muscular esquelética, pois aumenta em doenças musculares esqueléticas¹⁰⁶.

5.2 Adrenomedulina (ADM)

Peptídeo sintetizado em muitos tecidos – especialmente células estruturais da vasculatura – a adrenomedulina (ADM) tem inúmeras ações biológicas, entre elas, a de ser um vasodilatador renal com propriedades natriuréticas e diuréticas¹⁰⁷. É derivada de um peptídeo precursor (proADM) por processamento pós-traducional, dando dois fragmentos inativos clivados (a parte médio-regional da proADM (MR-proADM) e o C-terminal da molécula). A titulação da secreção de ADM na circulação é desafiadora devido ao seu acoplamento instantâneo aos receptores na proximidade de sua geração, induzindo atividades autócrinas ou parácrinas. Além disso, seus níveis circulantes são reduzidos pela curta meia-vida e sua instabilidade. Por isso, é mais fácil medir os níveis de MR-proADM, que são mais estáveis e refletem diretamente os níveis de ADM¹⁰⁸.

No IM agudo, os níveis de ADM aumentam na fase inicial, atingindo seu ponto máximo após 2 a 3 dias e retornando à linha de base após três semanas. Seus níveis também se elevam na IC, conforme à gravidade e ao prognóstico da doença, assim como na IC isquêmica com disfunção ventricular. Porém, a ADM está longe de ser um biomarcador específico para DCVs, pois seus níveis elevados podem indicar várias outras doenças, como disfunção renal, diabetes e choque séptico, hemorrágico ou cardiogênico¹⁰⁷.

5.3 P-Selectina

Molécula de adesão à superfície celular, a P-selectina é expressa em células endoteliais ativadas e plaquetas após estímulos inflamatórios. Considera-se que a P-selectina participa da patologia da aterosclerose, um fator de risco chave para DCVs. Existem relatos de que em pacientes com doença arterial coronária ou após um IM agudo os níveis de P-selectina se elevam, sendo a um prognóstico desfavorável. Também foi demonstrado que a P-selectina tem um valor diagnóstico adicional quando usada em combinação com troponina e ECG para excluir IM agudo com sensibilidade relativamente alta. Além disso, níveis aumentados de P-selectina circulante estão associados a um risco maior de desenvolver IM agudo, acidente vascular cerebral e morte relacionada a DCV em mulheres saudáveis. A prática de exercícios e a idade são outros fatores capazes de promover seu aumento¹⁰⁹.

5.4 Receptor ativador do plasminogênio tipo uroquinase solúvel (suPAR) e inibidor do ativador do plasminogênio-1 (PAI-1)

Enquanto o receptor ativador do plasminogênio uroquinase solúvel (suPAR) é um biomarcador pró-inflamatório, relacionado à resposta imune e à inibição da fibrinólise, implicado na aterosclerose, o inibidor do ativador do plasminogênio (PAI-1) – um potente inibidor da fibrinólise –, além da aterosclerose, está associado ao acúmulo excessivo de fibrina e à formação de trombos. Níveis elevados de suPAR e PAI-1 circulantes, portanto, estão correlacionados com risco aumentado de eventos adversos importantes de DCV, incluindo morte e IM em doença arterial coronária avançada, bem como na fase inicial da aterosclerose. Em pacientes com IM, níveis aumentados de suPAR preveem mortalidade por todas as causas e IM recorrente. Da mesma forma, altas concentrações de PAI-1 são um fator de risco independente para eventos importantes de DCV após colocação bem-sucedida de stent coronário. Níveis elevados de suPAR também indicam risco aumentado de DCV em indivíduos saudáveis. A associação entre suPAR e desenvolvimento de doença e mortalidade na população em geral, no entanto, não foi específica para DCV, uma vez que níveis circulantes de suPAR e PAI-1 são associados ao desenvolvimento de doenças inflamatórias, câncer, diabetes tipo 2 e mortalidade^{110,111}.

5.5 Endocan

Molécula específica de célula endotelial 1, o Endocan é um proteoglicano de sulfato de dermatano solúvel, excretado pelas células endoteliais ativadas dos vasos. É regulado positivamente por uma variedade de citocinas pró-inflamatórias – fator de necrose tumoral- α (TNF- α), interleucina-1 β (IL-1 β), fator de crescimento endotelial vascular- α (VEGF- α), e está implicado na ligação de glóbulos brancos ao endotélio e em processos inflamatórios induzindo os níveis de molécula de adesão de células vasculares (VCAM), molécula de adesão intercelular (ICAM) e e-selectina.

Como resultado desses mecanismos, o endocan é considerado um marcador potencial para muitas doenças, incluindo sepse, doenças pulmonares e renais, pré-eclâmpsia e insuficiência cardíaca crônica. Em relação à doença cardiovascular, pode atuar como um marcador substituto para hipertensão, doença arterial coronária (DAC), fluxo lento coronário, angina e aterosclerose subclínica¹¹².

Ao avaliarem o endocan após um STEMI e UA/NSTEMI, Ziaee et al.¹¹³ concluíram que o endocan está correlacionado com MACE e aumento da pontuação de risco de trombólise no IM (TIMI), apresentando níveis mais altos no STEMI em comparação ao grupo NSTEMI/UA. Seu papel prognóstico também foi examinado por Kundi et al.¹¹⁴, sendo seus níveis elevados na presença de STEMI em comparação aos controles e associados ao aumento do risco cardiovascular e a uma alta pontuação SYNTAX.

5.6 Galectina-3 (GAL-3)

Membro da família de lectinas de ligação a β -galactosídeos, a galectina-3 (GAL-3) participa da alteração das interações célula-célula e célula-matriz, assim como na regulação das funções celulares na superfície celular. Também está envolvida na adesão celular, proliferação, apoptose e angiogênese. Além de aumentar a fibrose, seus níveis de circulação são associados à remodelação cardíaca e à hipertrofia ventricular. Níveis elevados de GAL-3 auxiliam na detecção de estágios iniciais de disfunção miocárdica, IC e outras doenças cardíacas, como SCA e miocardite aguda, indicando um prognóstico desfavorável, o que a torna um potencial biomarcador sensível para DCVs¹¹⁵.

5.7 Metaloproteínases da matriz (MMPs) e seus inibidores teciduais (TIMPs)

As metaloproteínases de matriz (MMPs) são enzimas que degeneram componentes que formam a matriz extracelular e desviam elementos biologicamente ativos, como fatores de crescimento, citocinas e quimiocinas. Sua ação é regulada pelos inibidores endógenos de tecido de metaloproteínases (TIMPs), sendo o equilíbrio da interação entre MMPs e TIMPs responsável por manter a homeostase do tecido. Mudanças neste equilíbrio estão envolvidas na progressão de DCVs, o que torna os compostos de MMPs e TIMPs biomarcadores promissores para a prevenção de DCVs. Em pacientes com estenose da artéria coronária, por exemplo, os níveis séricos de TIMP-1 apresentam uma correlação com a incidência de eventos cardíacos adversos importantes¹¹⁶.

Os níveis circulantes de TIMP-1 são mais elevados em homens do que em mulheres, aumentando de acordo com fatores de risco de DCV, como idade, índice de massa corporal, níveis de colesterol, tabagismo e diabetes. Outro exemplo é a MMP-3, que demonstrou relação com o IM, assim como os níveis de MMP-8 associados ao risco de um evento de doença arterial coronária, IM e morte¹¹⁷. Entre os tipos de MMP, a MMP-9 é o mais estudado,

pois além de refletirem a gravidade do IM, seus níveis preveem a mortalidade em paciente com IM e a progressão da IC. Na hipertensão, a MMP-9 induzida precocemente aumenta a degradação do colágeno e a destruição arterial em hipertensos com seus níveis séricos elevados, relacionados à rigidez aórtica. Esses fatores contribuem para a MMP e o TIMP se tornem biomarcadores específicas promissores para o diagnóstico e prognóstico das DCV na prática clínica¹¹⁸.

5.8 Fator de diferenciação do crescimento 15 (GDF-15)

O fator de diferenciação do crescimento-15 (GDF-15), anteriormente conhecido como um gene 1 ativado por medicamento anti-inflamatório não esteroidal (AINE) (NAG-1) e citocina inibitória de macrófagos 1 (MIC-1), pertence à família do fator de crescimento transformador β (TGF- β). Está relacionado a doenças cardiovasculares e outras condições, como inflamação, estresse oxidativo e estresse celular. Níveis elevados de GDF-15 foram associados a uma maior ocorrência de IM com elevação do segmento ST e SCA sem elevação do segmento ST. Danos nos tecidos e condições inflamatórias também são responsáveis pelo aumento de seus níveis. Considera-se que níveis elevados de GDF-15 estão autonomamente associados a uma maior probabilidade de eventos cardíacos recorrentes, sugerindo sua viabilidade como um indicador para avaliar risco futuro¹¹⁹.

5.9 Supressão de tumorigenicidade 2 (ST2)

Receptor celular para a interleucina-33 (IL-33) e pertencente à família do receptor da interleucina-1, a supressão da tumorigenicidade 2 (ST2) tem duas variantes, incluindo as isoformas transmembrana (ST2L) e solúvel (sST2), que podem ser detectadas na circulação. É transcrita por cardiomiócitos e células endoteliais vasculares juntamente com seu agonista IL-33 após dano miocárdico. O acoplamento de IL-33 e ST2L suprime a hipertrofia, fibrose e apoptose do coração e alivia a remodelação cardíaca prejudicial. O sST2, no entanto, compete com o ST2L para ligar a IL-33, levando à supressão dos efeitos protetores da via ST2L-IL33 para o coração¹²⁰. Foi relatado que os níveis sanguíneos de sST2 são elevados no início da IC e no agravamento da IC crônica, assim como no IM, comprometimento da válvula aórtica e hipertensão, representando um potencial preditor do prognóstico de DCV¹²¹.

Embora o sST2 possa desempenhar um papel importante como marcador prognóstico no contexto de DCVs, ele tem valor diagnóstico limitado, pois seus níveis elevados não são específicos para nenhuma doença. Os altos níveis de sST2 podem ocorrer não apenas em DCVs, mas também em doenças pulmonares, queimaduras e doenças imunológicas¹²⁰. A origem exata do sST2 circulante não é clara e estudos não provaram que as células cardíacas eram as únicas responsáveis pelas alterações do sST2 sérico nas DCVs. Como a contribuição da secreção não cardíaca para os níveis totais de sST2 circulante, assim como as implicações fisiopatológicas

do sST2 nas DCV, ainda não foram bem estudadas, pesquisas futuras ainda são necessárias¹²¹.

5.10 Fosfolipase A2 associada à lipoproteína (Lp-PLA2)

A fosfolipase A2 associada à lipoproteína (Lp-PLA2) é secretada por células inflamatórias que estão envolvidas na formação de placas vulneráveis e no desenvolvimento da aterosclerose. Seus níveis elevados são associados ao aumento do risco de eventos coronários, não relacionados aos níveis de colesterol total. Em pacientes com DCVs, os níveis de Lp-PLA2 também preveem resultados adversos, indicando seu valor prognóstico. Investigações adicionais, no entanto, são necessárias para confirmar o valor potencial da Lp-PLA2 como um biomarcador para DCVs¹²².

5.11 Ligante CD40 solúvel

Mediador da inflamação vascular, o ligante CD40 solúvel (sCD40L) está envolvido na aterogênese, ativando o receptor CD40 em várias células que contribuem para a progressão da aterosclerose, incluindo macrófagos, células endoteliais e células T. Tanto os anticorpos quanto a deficiência de CD40L são associados à redução da aterosclerose. Concentrações de sCD40L, por sua vez, foram associadas ao prognóstico em SCA. Porém, o conhecimento atual sobre sCD40L é limitado, sendo necessário explorar seu real valor para a prática clínica¹²³.

5.12 MicroRNAs

Grupo de ácidos ribonucleicos (RNAs) não codificantes, os microRNAs (miRNAs) desempenham um papel significativo no controle da expressão genética, sendo sua expressão desregulada relacionada a inúmeras doenças. Podendo ser liberados em fluidos extracelulares, onde atuam como biomarcadores potenciais de várias condições, os miRNAs também funcionam como moléculas de sinalização, facilitando a comunicação célula a célula. Estudos demonstraram o papel dos miRNAs em doenças cardiovasculares, no controle uma ampla gama de processos, como morte de cardiomiócitos, crescimento celular, inflamação e formação de vasos sanguíneos, sendo as moléculas miRNA-133a e miRNA-208b associadas a um aumento significativo na mortalidade por todas as causas 6 meses após um IAM e o miRNA-145 um potencial biomarcador prognóstico para mortalidade cardiovascular e progressão da insuficiência cardíaca¹²⁴.

Devido a sua capacidade de controlar vários genes com diferentes vias de sinalização, os miRNAs são ferramentas terapêuticas promissoras e inovadoras, com abordagens aplicadas em áreas como angiogênese, aterosclerose, lesão isquêmica, remodelação vascular, hipertrofia e fibrose. O miR-195-3p, por exemplo, pode desempenhar um papel fundamental no desenvolvimento de fibrose cardíaca e disfunção após um ataque cardíaco, sendo sua inibição um recurso de prevenção da fibrose cardíaca e de manutenção da função cardíaca após um ataque cardíaco¹²⁵.

Em estudo, Kumar et al¹²⁶ avaliaram assinaturas genéticas potenciais associadas à cardioproteção e identificaram 91 genes expressos diferencialmente que podem ter relevância para o IAM. A análise também destacou o envolvimento do miR-660 e do STAT1, conhecidos por impactar a gravidade do IAM. Esses genes e miRNA podem ser essenciais para resgatar cardiomiócitos de danos graves, oferecendo insights potenciais para o desenvolvimento de estratégias terapêuticas no tratamento do IAM. Embora os miRNAs sejam promissores no diagnóstico precoce do IM, é relevante a realização de estudos que estabeleçam seu potencial como biomarcadores cardíacos na prática diária¹²⁴.

5.13 Outros biomarcadores

Biomarcadores inflamatórios tradicionais estão envolvidos na patologia das DCVs, incluindo amiloide A sérico, osteoprotegerina (OPG), mieloperoxidase, PCR, velocidade de hemossedimentação (VHS), citocinas, neutrófilos e monócitos. Além disso, biomarcadores bem descritos em diferentes DCVs fornecem informações importantes sobre a progressão de uma determinada doença. Uma vez que existe uma relação estreita entre a regulação funcional dos rins e do coração, por exemplo, não é surpreendente que marcadores relacionados à função renal, como cistatina C, ácido úrico e albuminúria, desempenhem um papel na avaliação de pacientes com várias DCVs (por exemplo, em pacientes com IC). Da mesma forma, considera-se que marcadores de distúrbios metabólicos apresentam uma informação prognóstica para a gravidade de DCVs, como o perfil lipídico, vitamina D, fetuína-A e biomarcadores relacionados ao diabetes, por exemplo, níveis de glicose no sangue e hemoglobina A1c. Estes podem ser adições valiosas em abordagens de múltiplos marcadores para triagem, diagnóstico e prognóstico eficazes de DCVs¹²⁷.

REFERÊNCIAS

1. Strimbu K, Tavel JA. What are biomarkers? Curr Opin HIV AIDS. 2010;5(6):463-6.
2. Danese E, Montagnana M. An historical approach to the diagnostic biomarkers of acute coronary syndrome. Ann Transl Med. 2016;4(10):194.
3. Sorensen NS. Creatine phosphokinase in the diagnosis of myocardial infarction. Acta Med Scand. 1963;174:725-34.
4. Smith AF. Separation of tissue and serum creatine kinase isoenzymes on polyacrylamide gel slabs. Clin Chim Acta. 1972;39(2):351-9.

5. Gilkeson G et al. Detection of myoglobin by radioimmunoassay in human sera: its usefulness and limitations as an emergency room screening test for acute myocardial infarction. *Am Heart J*. 1978;95(1):70-7.
6. Engvall E, Perlmann P. Enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA). Quantitative assay of immunoglobulin G. *Immunochemistry*. 1971;8(9):871-4.
7. Chan DW et al. Immunoenzymetric assay for creatine kinase MB with subunit-specific monoclonal antibodies compared with an immunochemical method and electrophoresis. *Clin Chem*. 1985;31(3):465-9.
8. Ganz W. The thrombolysis in myocardial infarction (TIMI) trial. *N Engl J Med*. 1985;313(16):1018.
9. Behera S, Pramanik K, Nayak M. Recent advancement in the treatment of cardiovascular diseases: conventional therapy to nanotechnology. *Curr Pharm Des*. 2015;21:4479-97.
10. Aronson JK, Ferner RE. Biomarkers – A general review. *Curr Protoc Pharmacol*. 2017;2017:9.23.1-17.
11. Smith JJ, Sorensen AG, Thrall JH. Biomarkers in imaging: Realizing radiology's future. *Radiology*. 2003;227:633-8.
12. Hlatky MA, Greenland P, Arnett DK, Ballantyne CM, Criqui MH, Elkind MSV, et al. Criteria for evaluation of novel markers of cardiovascular risk: A scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2009;119:2408-16.
13. Li MX, Hwang PM. Structure and function of cardiac troponin C (TNNC1): Implications for heart failure, cardiomyopathies, and troponin modulating drugs. *Gene*. 2015;571:153-66.
14. Karlén J, Karlsson M, Eliasson H, Bonamy AKE, Halvorsen CP. Cardiac troponin T in healthy full-term infants. *Pediatr Cardiol*. 2019;40:1645-54.
15. Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, Simoons ML, Chaitman BR, White HD. Third universal definition of myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol*. 2012;60:1581-98.
16. Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, Chaitman BR, Bax JJ, Morrow DA, et al. Fourth universal definition of myocardial infarction (2018). *J Am Coll Cardiol*. 2018;72:2231-64.

17. Keller T, Zeller T, Peetz D, Tzikas S, Roth A, Czyz E, et al. Sensitive troponin I assay in early diagnosis of acute myocardial infarction. *N Engl J Med*. 2009;361:868-77.
18. Doust J, Glasziou P. High-sensitivity troponin highlights the need for new methods to evaluate diagnostic tests. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2018;11:9-12.
19. Sabatine MS, Morrow DA, de Lemos JA, Jarolim P, Braunwald E. Detection of acute changes in circulating troponin in the setting of transient stress test-induced myocardial ischemia using an ultrasensitive assay: Results from TIMI 35. *Eur Heart J*. 2009;30:162-9.
20. Gresslien T, Agewall S. Troponin and exercise. *Int J Cardiol*. 2016;221:609-21.
21. Park KC, Gaze DC, Collinson PO, Marber MS. Cardiac troponins: From myocardial infarction to chronic disease. *Cardiovasc Res*. 2017;113:1708-18.
22. Thygesen K, Mair J, Katus H, Plebani M, Venge P, Collinson P, et al. Recommendations for the use of cardiac troponin measurement in acute cardiac care. *Eur Heart J*. 2010;31:2197-204.
23. Hallén J. Troponin for the estimation of infarct size: What have we learned? *Cardiology*. 2012;121:204-12.
24. Ramaraj R, Sorrell VL, Movahed MR. Levels of troponin release can aid in the early exclusion of stress-induced (Takotsubo) cardiomyopathy. *Exp Clin Cardiol*. 2009;14:6-8.
25. Nef HM, Möllmann H, Kostin S, Troidl C, Voss S, Weber M, et al. Tako-Tsubo cardiomyopathy: Intraindividual structural analysis in the acute phase and after functional recovery. *Eur Heart J*. 2007;28:2456-64.
26. Peacock WF, De Marco T, Fonarow GC, Diercks D, Wynne J, Apple FS, et al. Cardiac troponin and outcome in acute heart failure. *N Engl J Med*. 2008;358:2117-26.
27. Nunes JPL. Elevated troponin and aortic valve disease. *J Am Coll Cardiol*. 2013;61:1467.
28. Martin A, Malhotra A, Sullivan B, Ramakrishna H. Troponin elevations in patients with chronic cardiovascular disease: An analysis of current evidence and significance. *Ann Card Anaesth*. 2016;19:321-7.

29. McNamara N, Ibrahim A, Satti Z, Ibrahim M, Kiernan TJ. Acute pericarditis: A review of current diagnostic and management guidelines. *Future Cardiol.* 2019;15:119-26.
30. Kerr G, Ray G, Wu O, Stott DJ, Langhorne P. Elevated troponin after stroke: A systematic review. *Cerebrovasc Dis.* 2009;28:220-6.
31. Giannitsis E, Katus HA. Biomarkers for clinical decision-making in the management of pulmonary embolism. *Clin Chem.* 2017;63:91-100.
32. Müller-Bardorff M, Weidtmann B, Giannitsis E, Kurowski V, Katus HA. Release kinetics of cardiac troponin T in survivors of confirmed severe pulmonary embolism. *Clin Chem.* 2002;48:673-5.
33. McEvoy JW, Chen Y, Nambi V, Ballantyne CM, Sharrett AR, Appel LJ, et al. High-sensitivity cardiac Troponin T and risk of hypertension. *Circulation.* 2015;132:825-33.
34. Agewall S, Giannitsis E, Jernberg T, Katus H. Troponin elevation in coronary vs. non-coronary disease. *Eur Heart J.* 2011;32:404-11.
35. Klinkenberg LJJ. High-sensitivity cardiac troponins in health and disease. *Ned Tijdschr Voor Klin Chemie Lab.* 2016;41:235-41.
36. Florkowski C, Wallace J, Walmsley T, George P. The effect of hemolysis on current troponin assays – A confounding preanalytical variable? *Clin Chem.* 2010;56:1195-7.
37. Panteghini M. Assay-related issues in the measurement of cardiac troponins. *Clin Chim Acta.* 2009;402:88-93.
38. Morrow DA, de Lemos JA. Benchmarks for the assessment of novel cardiovascular biomarkers. *Circulation* 2007;115:949–52.
39. Maisel AS, Mueller C, Nowak RM, et al. Mid-region pro-hormone markers for diagnosis and prognosis in acute dyspnea: results from the BACH (Biomarkers in Acute Heart Failure) trial. *J Am Coll Cardiol* 2010;55:2062–76.
40. Agnello L, Bivona G, Novo G, et al. Heart-type fatty acid binding protein is a sensitive biomarker for early AMI detection in troponin negative patients: a pilot study. *Scand J Clin Lab Investig* 2017;77:428–32.
41. Gutiérrez-Leonard H, Martínez-Lara E, Fierro-Macías AE, et al. Pregnancy-associated plasma protein-A (PAPP-A) as a possible biomarker in patients with coronary artery disease. *Ir J Med Sci* 2017;186:597–605.

42. Xiang Y, Zhang Z, Xie C, et al. Serum Cat S, TSP-1, IL-11, BNP and SST2 diagnostic and prognostic value in chronic heart failure. *Altern Ther Health Med* 2022;28:55–9.
43. Li G, Song Y, Li YD, et al. Circulating miRNA-302 family members as potential biomarkers for the diagnosis of acute heart failure. *Biomark Med* 2018;12:871–80.
44. Ding H, Wang Y, Hu L, et al. Combined detection of miR-21- 5p, miR-30a-3p, miR-30a-5p, miR-155-5p, miR-216a and miR-217 for screening of early heart failure diseases. *Biosci Rep* 2020;40:BSR20191653.
45. Li DM, Li BX, Yang LJ, et al. Diagnostic value of circulating microRNA-208a in differentiation of preserved from reduced ejection fraction heart failure. *Heart Lung* 2021;50:71–4.
46. Gupta DK, Wang TJ. Natriuretic peptides and cardiometabolic health. *Circ J*. 2015;79:1647–55.
47. Pemberton CJ, Charles CJ, Richards AM. Cardiac natriuretic peptides. In: *Endocrinology of the heart in health and disease: Integrated, cellular, and molecular endocrinology of the heart*. Cambridge, MA, USA: Academic Press; 2016. p. 1–354.
48. del Ry S, Cabiati M, Clerico A. Natriuretic peptide system and the heart. *Cardiovasc Issues Endocrinol*. 2014;43:134–43.
49. Houweling AC, van Borren MM, Moorman AFM, Christoffels VM. Expression and regulation of the atrial natriuretic factor encoding gene *Nppa* during development and disease. *Cardiovasc Res*. 2005;67:583–93.
50. Kalra PR, Clague JR, Bolger AP, Anker SD, Poole-Wilson PA, Struthers AD, et al. Myocardial production of C-type natriuretic peptide in chronic heart failure. *Circulation*. 2003;107:571–3.
51. Hama N, Itoh H, Shirakami G, Nakagawa O, Suga S, Ogawa Y, et al. Rapid ventricular induction of brain natriuretic peptide gene expression in experimental acute myocardial infarction. *Circulation*. 1995;92:1558–64.
52. Nakagawa O, Ogawa Y, Itoh H, Suga SI, Komatsu Y, Kishimoto I, et al. Rapid transcriptional activation and early mRNA turnover of brain natriuretic peptide in cardiocyte hypertrophy: Evidence for brain natriuretic peptide as an ‘emergency’ cardiac hormone against ventricular overload. *J Clin Investig*. 1995;96:1280–7.

53. Kerkelä R, Ulvila J, Magga J. Natriuretic peptides in the regulation of cardiovascular physiology and metabolic events. *J Am Heart Assoc.* 2015;4:e002423.
54. Yamanouchi S, Kudo D, Endo T, Kitano Y, Shinozawa Y. Blood N-terminal proBNP as a potential indicator of cardiac preload in patients with high volume load. *Tohoku J Exp Med.* 2010;221:175–80.
55. Buckley MG, Marcus NJ, Yacoub MH. Cardiac peptide stability, aprotinin and room temperature: Importance for assessing cardiac function in clinical practice. *Clin Sci.* 1999;97:689–95.
56. Cappellin E, Gatti R, Spinella P, De Palo CB, Woloszczuk W, Maragno I. Plasma atrial natriuretic peptide (ANP) fragments proANP (1–30) and proANP (31–67) measurements in chronic heart failure: A useful index for heart transplantation? *Clin Chim Acta.* 2001;310:49–52.
57. Maalouf R, Bailey S. A review on B-type natriuretic peptide monitoring: Assays and biosensors. *Heart Fail Rev.* 2016;21:567–78.
58. 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.
59. Wang TJ, Larson MG, Levy D, Benjamin EJ, Leip EP, Omland T, et al. Plasma natriuretic peptide levels and the risk of cardiovascular events and death. *N Engl J Med.* 2004;350:655–63.
60. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, Bueno H, Cleland JGF, Coats AJS, et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J.* 2016;37:2129–200.
61. Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, Butler J, Casey DE, Drazner MH, 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.
62. Daniels LB, Maisel AS. Natriuretic Peptides. *J Am Coll Cardiol.* 2007;50:2357–68.
63. Hosoda K, Nakao K, Mukoyama M, Saito Y, Jougasaki M, Shirakami G, et al. Expression of brain natriuretic peptide gene in human heart: Production in the ventricle. *Hypertension.* 1991;17 Suppl S2:1152–6.

64. Cui K, Huang W, Fan J, Lei H. Midregional pro-atrial natriuretic peptide is a superior biomarker to N-terminal pro-B-type natriuretic peptide in the diagnosis of heart failure patients with preserved ejection fraction. *Medicine*. 2018;97:e12277.
65. Gill D, Seidler T, Troughton RW, Yandle TG, Frampton CM, Richards M, et al. Vigorous response in plasma N-terminal pro-brain natriuretic peptide (NT-BNP) to acute myocardial infarction. *Clin Sci*. 2004;106:135–9.
66. Chang KW, Hsu JC, Toomu A, Fox S, Maisel AS. Clinical applications of biomarkers in atrial fibrillation. *Am J Med*. 2017;130:1351–7.
67. Ocak T, Erdem A, Duran A, Tekelioglu ÜY, Öztürk S, Ayhan SS, et al. The diagnostic significance of NT-proBNP and troponin I in emergency department patients presenting with palpitations. *Clinics*. 2013;68:543–7.
68. Qi W, Kjekshus H, Klinge R, Kjekshus JK, Hall C. Cardiac natriuretic peptides and continuously monitored atrial pressures during chronic rapid pacing in pigs. *Acta Physiol Scand*. 2000;169:95–102.
69. Randhawa MS, Dhillon AS, Taylor HC, Sun Z, Desai MY. Diagnostic utility of cardiac biomarkers in discriminating takotsubo cardiomyopathy from acute myocardial infarction. *J Card Fail*. 2014;20:2–8.
70. Nessmith MG, Fukuta H, Brucks S, Little WC. Usefulness of an elevated B-type natriuretic peptide in predicting survival in patients with aortic stenosis treated without surgery. *Am J Cardiol*. 2005;96:1445–8.
71. Clerico A, Giannoni A, Vittorini S, Emdin M. The paradox of low BNP levels in obesity. *Heart Fail Rev*. 2012;17:81–96.
72. Wang TJ. Assessing the role of circulating, genetic, and imaging biomarkers in cardiovascular risk prediction. *Circulation*. 2011;123:551–65.
73. van Kimmenade RR, Januzzi JL Jr. The evolution of the natriuretic peptides – Current applications in human medicine. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab*. 2009;5:414–24.
74. Bayes-Genis A, Lloyd-Jones DM, van Kimmenade RR, Lainchbury JG, Richards AM, Ordóñez-Llanos J, et al. Effect of body mass index on diagnostic and prognostic usefulness of NT-proBNP in patients with acute heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 2007;50:2050–7.
75. Conen, D.; Zeller, A.; Pfisterer, M.; Martina, B. Usefulness of b-type natriuretic peptide and c-reactive protein in predicting the presence or

absence of left ventricular hypertrophy in patients with systemic hypertension. *Am. J. Cardiol.* 2006, 97, 249–252.

76. de Vito, P. Atrial natriuretic peptide: An old hormone or a new cytokine? *Peptides* 2014, 58, 108–116.

77. Szabó, G. Biology of the B-Type Natriuretic Peptide: Structure, Synthesis and Processing. *Biochem. Anal. Biochem.* 2012, 1, 8–10.

78. Khalifeh N, Haider D, Hörl WH. Natriuretic peptides in chronic kidney disease and during renal replacement therapy: An update. *J Investig Med.* 2009;57(1):33-9.

79. Yildiz R, Yildirim B, Karıncaoglu M, Harputluoglu M, Hilmioglu F. Brain natriuretic peptide and severity of disease in non-alcoholic cirrhotic patients. *J Gastroenterol Hepatol.* 2005;20(7):1115-20.

80. Lok BY, Mukerjee D, Timms PM, Ashrafian H, Coghlan JG. Natriuretic peptides, respiratory disease, and the right heart. *Chest.* 2004;126(4):1330-6.

81. Kato J, Etoh T, Kitamura K, Eto T. Atrial and brain natriuretic peptides as markers of cardiac load and volume retention in primary aldosteronism. *Am J Hypertens.* 2005;18(3):354-7.

82. Totsune K, Takahashi K, Murakami O, Satoh F, Sone M, Ohneda M, et al. Immunoreactive brain natriuretic peptide in human adrenal glands and adrenal tumors. *Eur J Endocrinol.* 1996;135(3):352-6.

83. Wei T, Zeng C, Tian Y, Chen Q, Wang L. B-type natriuretic peptide in patients with clinical hyperthyroidism. *J Endocrinol Investig.* 2005;28(1):8-11.

84. Wang TJ, Larson MG, Levy D, Leip EP, Benjamin EJ, Wilson PWF, et al. Impact of age and sex on plasma natriuretic peptide levels in healthy adults. *Am J Cardiol.* 2002;90(3):254-8.

85. Acher R, Chauvet J, Rouille Y. Dynamic processing of neuropeptides: Sequential conformation shaping of neurohypophysial preprohormones during intraneuronal secretory transport. *J Mol Neurosci.* 2002;18(3):223-8.

86. Christ-Crain M. Vasopressin and copeptin in health and disease. *Rev Endocr Metab Disord.* 2019;20(3):283-94.

87. Dietzen DJ. Amino acids, peptides, and proteins. In: Rifai N, Horvath AR, Wittwer CT, Park JY, editors. *Principles and applications of molecular diagnostics.* Amsterdam: Elsevier; 2018. p. 345-80.

88. Morgenthaler NG, Struck J, Alonso C, Bergmann A. Assay for the measurement of copeptin, a stable peptide derived from the precursor of vasopressin. *Clin Chem.* 2006;52(1):112-9.
89. Lotze U, Lemm H, Heyer A, Müller K. Combined determination of highly sensitive troponin T and copeptin for early exclusion of acute myocardial infarction: First experience in an emergency department of a general hospital. *Vasc Health Risk Manag.* 2011;7:509-15.
90. Balmelli C, Meune C, Twerenbold R, Reichlin T, Rieder S, Drexler B, et al. Comparison of the performances of cardiac troponins, including sensitive assays, and copeptin in the diagnostic of acute myocardial infarction and long-term prognosis between women and men. *Am Heart J.* 2013;166(1):30-7.
91. Keller T, Tzikas S, Zeller T, Czyz E, Lillpopp L, Ojeda FM, et al. Copeptin improves early diagnosis of acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol.* 2010;55(19):2096-106.
92. Thibonnier M. Vasopressin receptor antagonists in heart failure. *Curr Opin Pharmacol.* 2003;3(6):683-7.
93. Neuhold S, Huelsmann M, Strunk G, Struck J, Adlbrecht C, Gouya G, et al. Prognostic value of emerging neurohormones in chronic heart failure during optimization of heart failure-specific therapy. *Clin Chem.* 2010;56(1):121-6.
94. Dobsa L, Edozien CK. Copeptin and its potential role in diagnosis and prognosis of various diseases. *Biochem Med.* 2012;23(2):172-90.
95. Das UN. Heart-type fatty acid-binding protein (H-FABP) and coronary heart disease. *Indian Heart J.* 2016;68(1):16-8.
96. Chmurzynska A. The multigene family of fatty acid-binding proteins (FABPs): Function, structure and polymorphism. *J Appl Genet.* 2006;47(1):39-48.
97. Liebetrau C, Nef HM, Dörr O, Gaede L, Hoffmann J, Hahnel A, et al. Release kinetics of early ischaemic biomarkers in a clinical model of acute myocardial infarction. *Heart.* 2014;100(9):652-7.
98. Colli A, Josa M, Pomar JL, Mestres CA, Gherli T. Heart fatty acid binding protein in the diagnosis of myocardial infarction: Where do we stand today? *Cardiology.* 2007;108(1):4-10.

99. Cappellini F, Da Molin S, Signorini S, Avanzini F, Saltafossi D, Falbo R, et al. Heart-type fatty acid-binding protein may exclude acute myocardial infarction on admission to emergency department for chest pain. *Acute Card Care*. 2013;15(4):83-7.
100. Dupuy AM, Cristol JP, Kuster N, Reynier R, Lefebvre S, Badiou S, et al. Performances of the heart fatty acid protein assay for the rapid diagnosis of acute myocardial infarction in ED patients. *Am J Emerg Med*. 2015;33(3):326-30.
101. Xu LQ, Yang YM, Tong H, Xu CF. Early diagnostic performance of heart-type fatty acid binding protein in suspected acute myocardial infarction: Evidence from a meta-analysis of contemporary studies. *Heart Lung Circ*. 2018;27(5):503-12.
102. Ho SK, Wu YW, Tseng WK, Leu HB, Yin WH, Lin TH, et al. The prognostic significance of heart-type fatty acid binding protein in patients with stable coronary heart disease. *Sci Rep*. 2018;8:14410.
103. Otaki Y, Arimoto T, Takahashi H, Kadowaki S, Ishigaki D, Narumi T, et al. Prognostic value of myocardial damage markers in patients with chronic heart failure with atrial fibrillation. *Intern Med*. 2014;53(7):661-8.
104. Iida M, Yamazaki M, Honjo H, Kodama I, Kamiya K. Predictive value of heart-type fatty acid-binding protein for left ventricular remodelling and clinical outcome of hypertensive patients with mild-to-moderate aortic valve diseases. *J Hum Hypertens*. 2007;21(7):551-7.
105. Deltas C, Lobo JL, Rivas A, Ballaz A, Portillo AK, Nieto R, et al. Risk stratification of acute pulmonary embolism based on clinical parameters, H-FABP and multidetector CT. *Int J Cardiol*. 2018;265:223-8.
106. Morrow DA, Cannon CP, Jesse RL, Newby LK, Ravkilde J, Storrow AB, et al. National Academy of Clinical Biochemistry Laboratory Medicine Practice Guidelines: Clinical characteristics and utilization of biochemical markers in acute coronary syndromes. *Circulation*. 2007;115(3):356-75.
107. Bunton DC, Petrie MC, Hillier C, Johnston F, McMurray JJV. The clinical relevance of adrenomedullin: A promising profile? *Pharmacol Ther*. 2004;103(3):179-201.
108. Morgenthaler NG, Struck J, Alonso C, Bergmann A. Measurement of midregional proadrenomedullin in plasma with an immunoluminometric assay. *Clin Chem*. 2005;51(10):1823-9.

109. Ridker PM, Buring JE, Rifai N. Soluble P-Selectin and the risk of future cardiovascular events. *Circulation*. 2001;103(4):491–5.
110. Blasi F, Carmeliet P. uPAR: A versatile signalling orchestrator. *Nat Rev Mol Cell Biol*. 2002;3(12):932–43.
111. 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(1):12.
112. Rocco E, Grimaldi MC, Maino A, et al. Advances and challenges in biomarkers use for coronary microvascular dysfunction: from bench to clinical practice. *J Clin Med*. 2022;11:2055.
113. Ziaee M, Mashayekhi S, Ghaffari S, Mahmoudi J, Sarbakhsh P, Garjani A. Predictive value of endocan based on TIMI risk score on major adverse cardiovascular events after acute coronary syndrome. *Angiology*. 2019;70(10):952-9.
114. Kundi H, Balun A, Cicekcioglu H, Karayigit O, Topcuoglu C, Kilinckaya MF, et al. Admission endocan level may be a useful predictor for in-hospital mortality and coronary severity index in patients with ST-segment elevation myocardial infarction. *Angiology*. 2017;68(1):46-51.
115. Yang RY, Rabinovich GA, Liu FT. Galectins: Structure, function and therapeutic potential. *Expert Rev Mol Med*. 2008;10:e17.
116. Yabluchanskiy A, Ma Y, Iyer RP, Hall ME, Lindsey ML. Matrix metalloproteinase-9: Many shades of function in cardiovascular disease. *Physiology*. 2013;28(6):391-403.
117. Kormi I, Nieminen MT, Havulinna AS, Zeller T, Blankenberg S, Tervahartiala T, et al. Matrix metalloproteinase-8 and tissue inhibitor of matrix metalloproteinase-1 predict incident cardiovascular disease events and all-cause mortality in a population-based cohort. *Eur J Prev Cardiol*. 2017;24(11):1136-44.
118. Blankenberg S, Rupprecht HJ, Poirier O, Bickel C, Smieja M, Hafner G, et al. Plasma concentrations and genetic variation of matrix metalloproteinase 9 and prognosis of patients with cardiovascular disease. *Circulation*. 2003;107(12):1579-85.

119. Li M, Duan L, Cai YL, Li HY, Hao BC, Chen JQ, et al. Growth differentiation factor-15 is associated with cardiovascular outcomes in patients with coronary artery disease. *Cardiovasc Diabetol*. 2020;19(1):1-12.
120. Pascual-Figal DA, Januzzi JL. The biology of ST2: The international ST2 consensus panel. *Am J Cardiol*. 2015;115(3B-7B).
121. Ciccone MM, Cortese F, Gesualdo M, Riccardi R, Di Nunzio D, Moncelli M, et al. A novel cardiac biomarker: ST2: A review. *Molecules*. 2013;18(12):15314-28.
122. Vittos O, Toana B, Vittos A, Moldoveanu E. Lipoprotein-associated phospholipase A2 (Lp-PLA2): A review of its role and significance as a cardiovascular biomarker. *Biomarkers*. 2012;17(4):289-302.
123. Antoniades C, Bakogiannis C, Tousoulis D, Antonopoulos AS, Stefanadis C. The CD40/CD40 ligand system. Linking inflammation with atherothrombosis. *J Am Coll Cardiol*. 2009;54(8):669-77.
124. Kansakar U, Varzideh F, Mone P, Jankauskas SS, Santulli G. Functional role of microRNAs in regulating cardiomyocyte death. *Cells*. 2022;11(7):983.
125. Carvalho A, Ji Z, Zhang R, Zuo W, Qu Y, Chen X, et al. Inhibition of miR-195-3p protects against cardiac dysfunction and fibrosis after myocardial infarction. *Int J Cardiol*. 2023; 387:131128.
126. Kumar S, Shih CM, Tsai LW, Dubey R, Gupta D, Chakraborty T, et al. Transcriptomic profiling unravels novel deregulated gene signatures associated with acute myocardial infarction: a bioinformatics approach. *Genes*. 2022;13(13):2321.
127. Bargieł W, Cierpiszewska K, Maruszczak K, Pakuła A, Szwankowska D, Wrzesinska A, et al. Recognized and potentially new biomarkers—their role in diagnosis and prognosis of cardiovascular disease. *Medicina (Kaunas)*. 2021;57(7):701.

CAPÍTULO 3

APLICAÇÕES CLÍNICAS DE INTELIGÊNCIA ARTIFICIAL NA ESTRATIFICAÇÃO DE RISCO CARDIOVASCULAR

Cassio de Lima Pereira

RESUMO

A inteligência artificial (IA) tem emergido como uma ferramenta inovadora e promissora na cardiologia, especialmente na estratificação de risco cardiovascular. As doenças cardiovasculares (DCV) continuam sendo a principal causa de morte no mundo, tornando essencial a identificação precoce de indivíduos com maior risco de eventos cardíacos. Nesse contexto, a IA, por meio de algoritmos de aprendizado de máquina e aprendizado profundo, vem sendo amplamente utilizada para processar e interpretar grandes volumes de dados clínicos, laboratoriais, genéticos, de imagem e até dados contínuos de dispositivos vestíveis. A aplicação da IA permite a identificação de padrões complexos e não lineares entre fatores de risco, aumentando a precisão preditiva em comparação aos escores tradicionais, como Framingham e SCORE. Além disso, modelos preditivos baseados em IA podem ser continuamente atualizados, incorporando novos dados em tempo real, o que melhora a capacidade adaptativa do sistema em diferentes populações e cenários clínicos. Algumas das principais aplicações clínicas incluem a predição personalizada de infarto agudo do miocárdio, acidente vascular cerebral, insuficiência cardíaca e morte cardiovascular. A IA também pode otimizar a triagem de pacientes assintomáticos e facilitar o direcionamento de exames complementares apenas para aqueles com risco elevado, aumentando a eficiência do rastreamento populacional. Apesar dos avanços, há desafios importantes, como a necessidade de validação externa robusta, transparência dos algoritmos (explicabilidade) e garantia de segurança e privacidade dos dados. Além disso, a integração efetiva dessas ferramentas em fluxos clínicos depende de treinamentos adequados para profissionais da saúde e de uma infraestrutura tecnológica compatível. Conclui-se que a IA tem potencial transformador na estratificação de risco cardiovascular, podendo contribuir para uma medicina mais preditiva, personalizada e eficiente. No entanto, a adoção segura e ética dessa tecnologia exige diretrizes regulatórias claras e estudos prospectivos de alta qualidade.

Palavras-chave: Inteligência artificial. Aprendizado de máquina. Doenças cardiovasculares. Prevenção de doenças. Análise de dados em saúde

1. PRIMEIROS ALGORITMOS E SISTEMAS DE INFORMAÇÃO NA MEDICINA

O papel dos primeiros computadores, algoritmos e sistemas de informação de inteligência artificial (IA) na medicina - principalmente na tomada de decisões clínicas – tem sido explorado desde a década de 1960. Com os avanços recentes em IA, programas de computador de aprendizado de máquina agora são capazes de simular a atividade neural do neocórtex no cérebro, onde a maior parte da capacidade de raciocínio, os pensamentos e as funções cognitivas acontecem¹. Hoje, supercomputadores podem analisar terabytes de dados e encontrar padrões, com aplicações generalizadas em reconhecimento de imagem, voz e fala^{1,2}.

Warner et al^{3,4}, em 1963, e Gorry & Barnett⁵, em 1968, foram os primeiros pesquisadores a avaliar a importância dos algoritmos na medicina cardiovascular, buscando identificar o papel dos programas matemáticos para o diagnóstico de doença cardíaca congênita. Warner et al^{3,4} descreveram um modelo matemático de diagnóstico clínico de doença cardíaca congênita com base no teorema de probabilidade de Baye. Com base nessa abordagem, a doença cardíaca congênita pode ser diagnosticada com precisão comparável à do médico e melhorada com refinamentos com sintomas e sinais físicos – matriz de dados da doença. Eles, no entanto, encontraram várias limitações no uso de sistemas de suporte ao diagnóstico.

Depois de analisarem o potencial de diagnóstico de quatro sistemas de diagnóstico de medicina interna (Dxplain, Iliad, Meditel e QMR), Berner et al⁶ sugeriram que os programas deveriam ser usados por médicos capazes de usar as informações fornecidas por esses sistemas de forma criteriosa, uma vez que diagnósticos essenciais podem gerar investigações inapropriadas e excessivas nas mãos de profissionais inexperientes. Além de suporte na decisão clínica, os primeiros sistemas de IA auxiliaram a interpretação de resultados laboratoriais. Possivelmente, o PUFF – desenvolvido por pesquisadores da Universidade de Stanford e do Pacific Presbyterian Medical Center, em São Francisco – foi o primeiro programa de interpretação de testes de função pulmonar em pacientes com doença pulmonar. A tecnologia, nesse caso, utilizava algoritmos para diagnosticar a presença e a gravidade da doença pulmonar e produzir relatórios a partir de dados eletrônicos do paciente⁷.

2. APRENDIZADO DE MÁQUINA, ALGORITMOS AVANÇADOS E MEDICINA

Com o avanço nas velocidades de computação, dos supercomputadores e de novas técnicas de aprendizado, a IA está cada vez mais encontrando aplicações no campo da medicina. O termo aprendizado

de máquina foi usado pela primeira vez em 1959, por Samuel⁸, um americano pioneiro em jogos de computador e inteligência artificial. Trata-se de uma área interdisciplinar que, por meio de técnicas, torna os sistemas capazes de aprender a partir de um determinado conjunto de dados, sem ser programado de uma maneira particular⁹.

O aprendizado de máquina pode ser classificado de várias formas, sendo o aprendizado supervisionado um tipo em que os algoritmos são apresentados com entradas e saídas. O objetivo é mapear uma entrada para uma saída, como, por exemplo, identificação de uma imagem, reconhecimento de caligrafia, interpretação de eletrocardiograma e interpretação automatizada de achados de radiografia de tórax/tomografia computadorizada (TC)^{10,11}.

Um banco de dados é usado no aprendizado supervisionado, visando formar um conjunto de observações e resultados, que geram um modelo preditivo de classificação de resultados de um determinado grupo de observações. Para isso, existem diversos algoritmos atualmente em uso, que incluem métodos estatísticos como regressão linear, regressão logística, análise de sobrevivência e árvores de decisão. O aprendizado não supervisionado, por sua vez, é um tipo de aprendizado de máquina cujo objetivo é aprender sobre os relacionamentos e padrões inerentes nos próprios dados. Seus exemplos incluem agrupamento, análise de componentes principais e mapas auto-organizáveis^{10,11}.

Aprendizado profundo é um novo nome para uma abordagem de IA chamada redes neurais. Esta área de IA foi proposta pela primeira vez em 1944 por Walter Pitts e Warren McCulloch, pesquisadores da Universidade de Chicago que mais tarde se mudaram para o Instituto de Tecnologia de Massachusetts. Eles escreveram um artigo intitulado *A Logical Calculus of the Ideas Immanent in Nervous Activity*, publicado no *Bulletin of Mathematical Biophysics*, onde propuseram o primeiro modelo matemático de redes neurais artificiais¹².

Além de abordar a atuação do cérebro no processamento de informações, o artigo explora como os neurônios cerebrais podem produzir padrões altamente complexos, com entradas sensoriais de informações necessárias interconectando-se entre si e envolvendo analogias de portas lógicas físicas “e”, “ou”, “não”. Com isso, os autores concluíram que os neurônios agem como portas lógicas, recebendo múltiplas entradas e processando uma única saída. Esse conceito causou um impacto na compreensão do funcionamento do cérebro e estabeleceu, posteriormente, a base das redes neurais artificiais, aprendizado de máquina e IA¹².

A rede neural artificial (RNA) consiste em nós interconectados, semelhantes aos neurônios biológicos, pois recebem entrada, processam e têm uma saída. Em qualquer rede neural artificial, existem três tipos de nós – nós de entrada, nós ocultos e nós de saída. Enquanto os nós de entrada são como neurônios sensoriais do sistema nervoso central – que oferecem um conjunto de dados de informações para processamento –, os nós ocultos

processam as informações do conjunto de dados, e os nós de saída representam a interpretação final dos dados. A rede neural convolucional (CNN), por sua vez, consiste em camadas de nós ocultos para processamento de informações, sendo um tipo de RNA que aprende por diferentes mecanismos, como retropropagação. Porém, existem dois recursos que são específicos para compartilhamento de parâmetros e pooling da CNN, o que reduz o poder computacional necessário para processar os dados e melhora o processamento de imagens e o processamento sofisticado de dados¹³.

Basicamente, esses métodos de aprendizado de máquina ajudam uma rede a aprender com erros (retropropagação) ou com relacionamentos internodais e a reduzir a complexidade dos dados/imagens (compartilhamento e agrupamento de parâmetros). Os algoritmos de aprendizado de máquina quase sempre exigem dados estruturados e as redes de aprendizado profundo requerem uma representação hierárquica de dados em redes multicamadas, onde cada camada é uma representação de uma abstração de alto nível da representação da camada anterior das redes neurais. Os algoritmos de aprendizado profundo, portanto, são adequados para raciocínio e interpretação de imagens, análise de imagens complexas e reconhecimento de amostras de som e voz¹³.

Na medicina cardiovascular, o aprendizado de máquina e a IA encontraram diversas formas de aplicações em terapia medicamentosa cardiovascular, farmacogenômica, gerenciamento de insuficiência cardíaca, imagens cardiovasculares e diagnósticos. Tanto o aprendizado de máquina quanto a IA podem fornecer ferramentas de medicina de precisão e big data para a cardiologia, aumentando assim a eficácia dos especialistas. Algoritmos de IA e aprendizado de máquina podem analisar dados clínicos amplamente heterogêneos sem quaisquer suposições para previsão e classificação, beneficiando a medicina cardiovascular com a prática de seu uso¹¹.

3. IA, APLICAÇÕES CLÍNICAS E TERAPIA MEDICAMENTOSA CARDIOVASCULAR

Uma das primeiras aplicações da IA na medicina cardiovascular foi na área de terapia medicamentosa cardiovascular. É importante mencionar que a medicina de precisão evoluiu com o uso de aplicações de IA na genética populacional. Aplicações de IA, Big Data e medicina de precisão, portanto, causaram um impacto significativo no desenvolvimento de novos medicamentos e continuam auxiliando o desenvolvimento de tratamentos eficazes, minimizando o risco de efeitos colaterais¹⁴. Existem vários medicamentos cardiovasculares que estão sendo explorados como alvos terapêuticos, incluindo clopidogrel, varfarina e estatinas, particularmente sinvastatina¹⁵⁻¹⁸.

A farmacogenômica e a medicina de precisão já causaram um grande impacto na dosagem de varfarina em diferentes populações, conforme demonstrado nos ensaios clínicos randomizados realizados por Pirmohamed

et al¹⁷ e Syn et al¹⁸. Pirmohamed et al¹⁷, por exemplo, observaram que pacientes em dosagem de varfarina baseada em farmacogenética tiveram maior tempo na faixa terapêutica da razão normalizada internacional (INR) do que pacientes com dosagem padrão. Resultados semelhantes foram identificados por Syn et al¹⁸ na população de pacientes asiáticos em terapia com varfarina. Li et al¹⁹ também utilizaram o modelo de rede neural de retropropagação para prever a dose de manutenção de varfarina após a substituição da válvula cardíaca. Além disso, os sistemas de IA baseados em aprendizado profundo têm potenciais aplicações inovadoras na descoberta de medicamentos, terapia medicamentosa personalizada e medicina de precisão¹⁴.

Outra aplicação emergente da IA em terapêutica cardiovascular e gestão de doenças é na gestão da insuficiência cardíaca. A IA gerou uma nova abordagem para a estratificação de risco cardiovascular e fenotipagem da insuficiência cardíaca (IC), novas terapias medicamentosas cardiovasculares para gestão da hipertensão e terapia medicamentosa otimizada^{20,21}. Shah et al²⁰ aplicaram os princípios da medicina de precisão na compreensão da fisiopatologia da IC e propuseram uma nova classificação da insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada (ICFEp). Esta nova classificação foi baseada em fenomatose, uma técnica em que todos os dados relevantes do paciente, incluindo exames clínicos detalhados, exames laboratoriais, ecocardiografia e estudos de imagem, foram analisados por algoritmos de aprendizado profundo não supervisionados baseados em IA.

Os pesquisadores classificaram a ICFEp em três categorias. Os pacientes do fenogruppo 1 – fenótipo da síndrome da deficiência do peptídeo natriurético – são mais jovens e com obesidade, mas têm menos anormalidades cardíacas e baixos níveis de peptídeo natriurético cerebral (BNP) e apresentam os melhores resultados. Enquanto os pacientes do fenogruppo 2 – fenótipo obesidade-cardiometabólico – têm maior prevalência de diabetes e obesidade com níveis mais altos de BNP e pior relaxamento ventricular esquerdo (menor velocidade e') determinado pela ecocardiografia, os pacientes do fenogruppo 3 – fenótipo cardiorrenal – apresentam maior prevalência de anormalidades eletrocardiográficas, ecocardiográficas e disfunção renal e têm os piores resultados²⁰.

O fenomapeamento dos pacientes com ICFEp pode levar ao desenvolvimento de novas terapias medicamentosas direcionadas e também pode ajudar no design de futuros ensaios clínicos para identificar respondedores a diferentes terapias medicamentosas direcionadas^{20,21}. Em outro estudo, Przewlocka-Kosmala et al²² utilizaram o aprendizado de máquina para avaliar a associação entre a função de reserva sistólica do ventrículo esquerdo cardíaco e a intolerância ao exercício em pacientes com ICFEp. Eles descobriram que a função sistólica ventricular esquerda diminuída estava associada à função de reserva ruim.

4. IA E DIAGNÓSTICO DE DOENÇAS CARDIOVASCULARES

A detecção, o diagnóstico e o tratamento precoces são significativos para as doenças cardiovasculares (DCV), tanto para a desaceleração da progressão de doenças avançadas, quanto na melhoria dos resultados gerais. O eletrocardiograma (ECG) e a ressonância magnética cardíaca (RMC) são frequentemente os padrões ouro para o diagnóstico de algumas DCVs, como disfunção ventricular, estenose aórtica e cardiomiopatia dilatada²³⁻²⁵. Essas ferramentas adicionais, no entanto, são indicadas para pacientes com suspeita de sintomas relacionados, em vez de pacientes assintomáticos²⁵. Sua aplicação é limitada pelo alto custo, um requisito de conhecimento técnico que pode não ser adequado como ferramentas de triagem para a população em geral, o que traz dificuldades para o diagnóstico precoce de DCVs^{24,26}. Por isso, muitos pacientes permanecem sem diagnóstico até o estágio tardio, com resultados piores observados em doenças avançadas²⁷.

O ECG é um teste auxiliar simples, amplamente disponível e de baixo custo, frequentemente usado mesmo em áreas com recursos limitados. Por muito tempo, forneceu pistas diagnósticas valiosas para DCVs. Porém, a interpretação do ECG pelo clínico depende dos níveis de sua experiência e especialização²⁸. Além disso, a forma de onda bruta do ECG contém dezenas de milhares de pontos de dados, difíceis para os clínicos analisá-los, o que causa a limitação de explorar sua vantagem em uso total²⁷. Devido ao seu forte poder de computação, sua capacidade de análise gráfica e de aprendizagem, a IA pode detectar informações sutis e significativas de formas de onda de ECG que os clínicos não podem observar, o que significa a relação entre as características do ECG e DCVs específicas^{28,29}.

4.1 Doença valvular cardíaca

Muitas doenças cardíacas valvares envolvem longos períodos assintomáticos. Porém, assim que os sintomas aparecem, a mortalidade aumenta drasticamente. O acompanhamento em pacientes assintomáticos e a substituição da válvula em pacientes sintomáticos geralmente resultam em bons resultados. Mas, identificar pacientes assintomáticos continua sendo um desafio³⁰. A ecocardiografia é o padrão ouro para confirmar o diagnóstico de doença valvular cardíaca (DVC), que não é adequada para testes de triagem. Tornar o eletrocardiograma aprimorado por IA (AI-ECG) uma ferramenta disponível para triagem de pacientes assintomáticos é um fato que tem ganhado repercussão³¹.

Kwon et al³¹ desenvolveram um algoritmo baseado em aprendizagem profunda combinando um perceptron multicamadas (MLP) e CNN, que visa detectar estenose aórtica (EA) moderada ou grave usando ECGs. Durante a validação interna e externa, a área sob a curva (AUC) para identificar EA significativa foi de 0,88 e 0,86. A análise de sensibilidade mostrou que o algoritmo se concentrou na onda T da derivação precordial para determinar a presença de EA. No ponto de operação altamente sensível, o valor preditivo

negativo foi superior a 99%, sugerindo que esse algoritmo pode ser usado como uma ferramenta de triagem para excluir EA.

Este trabalho foi confirmado por Cohen-Shelly et al³², que desenvolveram um modelo CNN para triagem de EA moderada ou grave usando ECG e ecocardiograma de 129.788 pacientes adultos. O AI-ECG teve um bom desempenho no grupo de teste, incluindo 102.926 participantes com uma AUC de 0,85 e uma precisão de 74%, e o valor preditivo negativo foi de 98,9%. Quando sexo e idade foram adicionados ao modelo, a AUC foi melhorada para 0,90. Elias et al²⁷ desenvolveram o modelo Valve Net DL, a AUC para usar ECG para detectar EA moderada ou grave, regurgitação aórtica (RA) e regurgitação mitral (RM), que corresponderam a 0,88, 0,77 e 0,83, respectivamente. A AUC do composto de qualquer um deles foi de 0,84. As análises de subconjuntos mostraram que o desempenho do algoritmo foi igual em sexo, etnia e raça. Esses estudos indicam que o AI-ECG é uma medida potencial para rastrear doença cardíaca valvar.

4.2 Fibrilação atrial

A fibrilação atrial (FA), especialmente a FA paroxística, normalmente é assintomática e evasiva. Pacientes com FA apresentam um ritmo sinusal normal durante o registro do ECG, o que pode levar ao subdiagnóstico. Porém, a estrutura do coração começa a mudar quando a FA é formada³³. Por isso, os ECGs de ritmo sinusal normais podem sofrer mudanças sutis que uma rede neural profundamente treinada pode identificar para prever FA. Attia et al³⁴ implementaram uma CNN para identificar pacientes com FA durante o ritmo sinusal normal usando ECG padrão de 10 s e 12 derivações. O modelo foi treinado usando quase 500.000 ECGs.

A aplicação do modelo em um conjunto de teste produziu uma AUC de 0,87 para detectar FA a partir de ECGs de ritmo sinusal, com uma precisão geral de 79,4%. Ao testarem o modelo em todos os ECGs da janela de interesse dos pacientes (de 31 dias antes do primeiro ECG de FA registrado até aquele dia), os pesquisadores verificaram que a AUC melhorou para 0,90 com precisão geral aprimorada de 88,3%. Os resultados mostram que esse algoritmo pode detectar pacientes com FA a partir de ECGs de ritmo sinusal normais³⁴.

Posteriormente, Khurshid et al³⁵ compararam a precisão e a correlação dos escores AI-ECG e CHARGE-AF (Cohorts for Heart and Aging Research in Genomic Epidemiology-Atrial Fibrillation) na previsão do risco futuro de FA em três conjuntos de testes – Massachusetts General Hospital (MGB), Brigham and Women's Hospital (BWH) e UK Biobank. Durante um período de acompanhamento de 5 anos, o AI-ECG forneceu utilidade preditiva ao CHARGE-AF na previsão de FA, sendo a AUC do MGB, BWH e UK Biobank 0,823 vs. 0,802, 0,747 vs. 0,752 e 0,705 vs. 0,732. Quando o modelo combinou AI-ECG e CHARGE-AF, ele mostrou melhor desempenho em múltiplas métricas de modelo prognóstico do que o CHARGE-AF,

sugerindo que o AI-ECG pode ser usado como uma forma útil de avaliar o risco de FA futura.

Além disso, a IA também pode detectar FA futura avaliando a estratificação dos fatores de risco. Em um estudo de coorte prospectivo, Noseworthy et al³⁶ recrutaram 1003 pacientes com fatores de risco de AVC, mas com ECG de ritmo sinusal normal. Os participantes foram divididos em grupos de alto ou baixo risco aplicando o algoritmo de IA aos seus ECGs. Todos receberam um monitor ambulatorial de ritmo cardíaco para detectar FA por 30 dias. Os resultados mostraram que o grupo de alto risco teve uma taxa maior de FA do que o grupo de baixo risco (7,6% vs. 1,6%). Durante um acompanhamento médio de 9,9 meses, a taxa de detecção de FA foi significativamente maior no grupo de triagem guiada por IA do que no grupo de tratamento usual, sugerindo que o ECG de IA pode ser capaz de identificar pacientes com alto risco de sofrer FA no futuro. A triagem eficaz desses pacientes pode levar a resultados mais eficazes.

4.3 Doença arterial coronária

Betancur et al³⁷ tentaram treinar um modelo de aprendizagem profunda para prever futura doença arterial coronária (DAC) a partir de imagens de perfusão miocárdica (MPI) SPECT. 1638 pacientes sem DAC realizaram MPI SPECT de estresse e angiografia coronária invasiva dentro de 6 meses de MPI. O modelo foi avaliado em um procedimento de validação cruzada estratificado de 10 vezes. A AUC da predição de DAC foi de 0,80 por paciente e 0,76 por vaso, demonstrando que a aprendizagem profunda pode auxiliar a análise de MPI e prever DAC futura. As características faciais também podem estar associadas a um risco aumentado de algumas doenças, sendo a aprendizagem profunda uma técnica que permite a triagem de doenças por características faciais^{38,39}. Lin et al³⁹ treinaram e validaram um algoritmo de aprendizagem profunda para detectar DAC usando fotos de rosto de 5796 pacientes. No conjunto de testes composto por 1013 pacientes, o algoritmo de aprendizagem profunda teve uma AUC de 0,73 e uma precisão de 68% para detecção de DAC.

4.4 Insuficiência cardíaca

Geralmente, a fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE), uma medida fundamental da função sistólica do ventrículo esquerdo, é medida pela ecocardiografia²⁴. No estágio inicial da IC, os pacientes podem apresentar disfunção ventricular esquerda assintomática (DAVE) por um longo período, devido à ligeira diminuição da FEVE⁴⁰. Quando os pacientes com IC têm acesso a um tratamento eficaz, conseguem, muitas vezes, registrar melhora das funções sistólicas do ventrículo esquerdo, evitar o declínio adicional da FEVE e danos miocárdicos permanentes e melhorar a taxa de sobrevivência e a qualidade de vida⁴¹. Porém, a ecocardiografia é impraticável para pacientes assintomáticos, devido ao custo e à disponibilidade²⁴.

Vários estudos mostraram que o AI-ECG poderia ser usado para triagem de DAVE. Attia et al⁴⁰, por exemplo, criaram uma grande rede neural usando ECG e ecocardiograma de 44.959 pacientes para identificar aqueles com disfunção ventricular (fração de ejeção [FE] $\leq$ 35%) por ECG. Quando testada a rede em um conjunto de 52.870 pacientes, ela recebeu a AUC de 0,93, com uma precisão de 85,7%. Com um acompanhamento mediano de 3,4 anos, em comparação com aqueles que foram identificados como tendo uma FE normal pela rede e ecocardiografia (ou seja, verdadeiro negativo), pacientes com AI-ECG positivo, mas ecocardiografia negativa (ou seja, falso positivo) tiveram quatro vezes mais probabilidade de desenvolver disfunção ventricular esquerda, sugerindo que a rede pode não apenas detectar pacientes com disfunção ventricular esquerda, mas também ECG anormal antes da manifestação da disfunção ventricular esquerda.

Da mesma forma, Yao et al⁴² desenvolveram um algoritmo de IA para identificar pacientes com baixa FE (definida como FE $\leq$ 50%) com base em seu ECG. 22.641 participantes sem IC e 120 equipes de atenção primária de 45 hospitais foram aleatoriamente designados para os grupos de intervenção ou controle. O grupo de intervenção teve acesso aos resultados do AI-ECG. Este estudo descobriu que o uso do AI-ECG melhorou o diagnóstico de baixa FE em 32%, em comparação com o grupo de controle, dentro de 90 dias após o teste de ECG. Além disso, o AI-ECG melhorou o diagnóstico de baixa FE mais quando o AI-ECG foi aplicado no ambiente ambulatorial, demonstrando que o AI-ECG pode permitir o diagnóstico precoce de pacientes com baixa FE em ambientes de atenção primária e com escassez de recursos.

A IC direita, por sua vez, é frequentemente subnotificada na prática clínica, decorrente, muitas vezes, pela falta de modalidades de triagem eficazes para avaliar a função ventricular direita. A disfunção ventricular direita, no entanto, está intimamente relacionada à IC esquerda e total, indicando a necessidade de uma ferramenta para rastrear e prever a função cardíaca direita. Vaid et al²⁴ desenvolveram um modelo de aprendizagem profunda que pode ser usado para prever a função ventricular esquerda e direita a partir do ECG. No banco de dados interno e externo, o AI-ECG teve um bom desempenho na detecção de disfunção sistólica ventricular direita (RVSD) com uma AUC de 0,84 e na detecção de pacientes com FEVE $\leq$ 40% com uma AUC de 0,94, sugerindo que o modelo de aprendizagem profunda pode extrair informações da função biventricular do ECG. O AI-ECG, portanto, pode melhorar a utilidade da triagem para disfunção ventricular esquerda ou direita.

4.5 Cardiomiopatia

A cardiomiopatia dilatada (DC) é uma causa comum de IC com FEVE reduzida. Parentes de primeiro grau de pacientes com DC têm um risco aumentado da doença, mais provavelmente presente como morte súbita. Como resultado, esses indivíduos requerem testes ecocardiográficos regulares. No entanto, é impraticável usar ecocardiográfico para rastrear

populações assintomáticas⁴³. Shrivastava et al²⁶ criaram um modelo CNN para obter o diagnóstico precoce de DC usando ECG. Dentro de uma coorte de 421 pacientes que sofriam de DC e 16.025 participantes com FEVE normal, a AUC do uso de AI-ECG para detectar FEVE $\leq 45\%$ foi de 0,955, com um valor preditivo negativo de mais de 99%. Isso indica que o AI-ECG pode servir como uma ferramenta de triagem para DC e determinar a necessidade de diagnóstico ecocardiográfico subsequente entre os pacientes²⁶.

A RMC é o padrão ouro para o diagnóstico de hipertrofia ventricular esquerda (HVE), mas devido a seu custo e acessibilidade, não pode ser usada como uma ferramenta de triagem nesses casos. Khurshid et al⁴⁴ treinaram um modelo CNN usando ECGs em 32.239 indivíduos, com o objetivo de prever a massa ventricular esquerda testada por RMC com base no ECG de 12 derivações (LVM-AI). Ao testar nos dois conjuntos de teste independentes, o LVM-AI previu a HVE com AUC de 0,653 e 0,621, mostrando que o LVM-AI pode ter uma capacidade moderada de discriminar a HVE.

A cardiomiopatia hipertrófica (CMH) é uma das principais causas de morte cardíaca súbita em adultos jovens. A morte cardíaca súbita devido à CMH é evitável se for detectada precocemente. A ecocardiografia é um método diagnóstico viável, mas amplamente difícil de usar em indivíduos assintomáticos. Embora mais de 90% dos pacientes com CMH tenham anormalidades no eletrocardiograma, estas são inespecíficas e indistinguíveis de outras doenças⁴⁵.

O ECG-IA pode ser um método eficaz para diagnosticar a CMH. Ko et al⁴⁶ desenvolveram e validaram um ECG-IA com 2.448 pacientes com CMH e 51.153 indivíduos pareados por idade e sexo sem CMH. Ao aplicar este modelo para diagnosticar a CMH com base no ECG no conjunto de teste, incluindo 612 pacientes com CMH e 12.788 indivíduos de controle, a AUC foi de até 0,96 com sensibilidade de 87% e especificidade de 90%. Esse modelo teve um desempenho particularmente bom em indivíduos jovens (idade < 40), sugerindo que o AI-ECG pode ser prático para o rastreamento da doença. Além do ECG, a IA também apresenta vantagens únicas na tomografia computadorizada (TC), ultrassom, SPECT MPI, entre outras. A aprendizagem profunda baseada em IA pode até mesmo identificar algumas doenças apenas pelas características faciais, permitindo rastrear muitas pessoas em um curto período³⁹.

4.6 Doença cardíaca congênita

A doença cardíaca congênita (DCC) é a deficiência congênita mais comum, resultando em mortalidade significativa após o nascimento. Na prática clínica, devido à falta de ultrassonografistas especializados ou à falta de quadros de imagem críticos para auxiliar no diagnóstico, a detecção de DCC durante a gravidez é frequentemente muito baixa^{47,48}. Como o AI-ECG,

os modelos de IA treinados podem detectar quadros de imagem anormais que são difíceis para o clínico discernir, melhorando o diagnóstico de DCC⁴⁹.

Arnaout et al⁴⁹ treinaram uma rede neural para diferenciar corações normais e DCC usando quase 100.000 imagens de ecocardiografia e ultrassom de triagem de 18 a 24 semanas. No conjunto de testes internos, o modelo distinguiu corações normais de anormais com uma AUC de 0,99 e atingiu um valor preditivo negativo de 100%. O modelo teve um desempenho robusto em imagens de qualidade inferior e de fora do hospital, sugerindo que o ultrassom de triagem baseado em aprendizagem profunda melhora a detecção fetal de DCC. Os modelos baseados em IA podem ser úteis para que os clínicos tomem melhores decisões. Com a popularização da tecnologia de IA, os modelos baseados em IA podem contribuir para o rastreamento de doenças, a melhora do diagnóstico precoce e o tratamento de doenças em ambientes com equipamento limitado²⁶.

4.7 Hipertensão pulmonar

O conjunto de vários distúrbios conhecidos como hipertensão pulmonar (HP) é caracterizado por uma pressão arterial pulmonar média de pelo menos 25 mm Hg em repouso. Os sintomas inespecíficos da HP estão principalmente associados ao aumento do mau funcionamento do ventrículo direito (VD). Falta de ar durante o exercício é geralmente o sintoma inicial da doença, seguido por exaustão, fraqueza, angina e síncope. A HP pode ter um curso clínico rapidamente progressivo com redução da tolerância ao exercício e dispnéia associada à dilatação do coração do lado direito, hipertrofia do VD e, eventualmente, insuficiência cardíaca^{50,51}.

Normalmente, ecocardiografia, radiografia de tórax e ECG são usados na detecção de HP. As radiografias de tórax não são específicas para diagnóstico diferencial com outras doenças cardíacas e, embora a maioria dos pacientes com HP tenha anormalidades em seu ECG inicial que correspondem à sobrecarga do coração direito, o ECG padrão é insuficiente para triagem. A ressonância magnética cardíaca (RMC) é um dos procedimentos selecionados para pacientes sob investigação. Ela oferece uma avaliação precisa do estado funcional cardíaco. No entanto, para utilizar totalmente o potencial preditivo da imagem cardíaca, técnicas que identificam as características prognósticas mais significativas e pertinentes devem ser desenvolvidas. Em termos de triagem de HP, a ecocardiografia é considerada o padrão ouro⁵².

Recomendações globais sugerirem parâmetros ecocardiográficos quando há suspeita de HP. A ecocardiografia, de fato, oferece informações valiosas no âmbito da HP, mas esses dados são insuficientes para confirmar seu diagnóstico. Sendo ela comumente assintomática ou tem sintomas pouco claros, é fundamental diagnosticar a condição o mais rápido possível para interromper sua progressão irreversível e a morte. Recentemente, a combinação de aprendizado de máquina e análise de imagem computacional

tornou possível identificar as intrincadas modificações funcionais que servem como um preditor de IC direita iminente e mortalidade^{53,54}.

Com base em estudos recentes, a utilização de RMC para segmentação de imagem cardíaca, juntamente com a quantificação do volume ventricular, espessura da parede, fração de ejeção, imagem de deformação e análise de dados assistida por IA, criou novas oportunidades para o diagnóstico, tratamento e avaliação de risco de condições como HP. As evidências mostraram que, em comparação com os parâmetros convencionais, um modelo de sobrevivência de aprendizado de máquina que leva em consideração o movimento do coração aumentou o potencial prognóstico. Com base no aprendizado de máquina controlado de padrões de movimento cardíaco, uma redução do movimento contrátil efetivo em áreas anatomicamente separadas, mas funcionalmente vinculadas do ventrículo direito prevê a sobrevivência em pacientes com HP^{53,54}.

Dados clínicos podem ser usados para técnicas de aprendizado de máquina supervisionadas e não supervisionadas para criar modelos de risco confiáveis e redefinir classes de pacientes. Estudos convencionais de aprendizado de máquina cardíaca em HP demonstraram que o algoritmo de aprendizado de máquina e um modelo 3D avançado de deslocamento cardíaco podem encontrar padrões recorrentes em um conjunto de dados de alta dimensão mais eficientes na previsão dos resultados⁹. Kwon et al⁵⁵ demonstraram, com base em um mapa de sensibilidade, que em pacientes com um QRS estreito, o algoritmo de IA baseado em aprendizado profundo concentrado no complexo QRS, particularmente a onda S, pode ter uma forte correlação com HP. Suas descobertas, portanto, mostraram que, em comparação com pacientes sem HP, aqueles com HP tinham maiores durações do QRS e desvio do eixo para a direita. Outras descobertas mostraram que a HP poderia ser detectada e prevista com um dispositivo vestível de derivação única (especialmente com base nas derivações precordiais direitas (V2–V4)) que usa o algoritmo de IA, bem como com um ECG convencional de 12 derivações. Dados também sugerem que o algoritmo de IA poderia prever a triagem de HP em pacientes suspeitos, usando um dispositivo vestível simples, como um relógio ou adesivo, o que pode ser útil especialmente em países em desenvolvimento com recursos médicos limitados^{55,56}.

5. IA E FERRAMENTAS AUXILIARES

Técnicas de IA podem estimular a eficiência de ferramentas auxiliares, como TC, ecocardiografia e ressonância magnética (RM). A FEVE é um critério essencial para o prognóstico de IC, terapia de resincronização e desfibrilador. A ecocardiografia bidimensional como uma ferramenta precisa para avaliar a FE é amplamente usada em cenários clínicos. Em geral, a FE quantitativa requer habilidades sofisticadas para rastrear quadros diastólicos finais e sistólicos finais manualmente, o que é um processo demorado. No

entanto, a FE automática é o padrão aprendido pela IA que pode calcular a FE efetivamente²¹.

Asch et al⁵⁷ propuseram um algoritmo de aprendizado de máquina capaz de automatizar e quantificar com precisão a FEVE, sendo a precisão do aprendizado de máquina semelhante à precisão dos dados clínicos na extração da FEVE. Esse algoritmo avançado bem treinado permitiu que enfermeiros observassem dinamicamente a FEVE dos pacientes sem a ultrassonografista profissional, melhorando a segurança clínica. Além disso, o advento da IA criou a possibilidade de monitorar a anormalidade regional do movimento da parede por meio da triagem de ecocardiogramas.

Além de desenvolverem um conjunto de dados correspondentes de pacientes com e sem infração miocárdica, Kusunose et al⁵⁸ desenvolveram uma rede neural convolucional profunda (DCNN) para prever a presença de anormalidades de movimento da parede, alcançando uma AUC de 0,99 semelhante à dos leitores cardiologistas e ultrassonografistas (AUC = 0,98) e maior do que a dos leitores residentes (AUC = 0,90).

A angiografia por tomografia computadorizada coronária (CCTA), uma ferramenta não invasiva extremamente eficaz, é um método de inspeção de primeira linha para avaliar a estenose da artéria coronária. É demorado, caro e requer avaliação manual semiautomatizada. Choi et al⁵⁹ usaram um algoritmo baseado em IA para melhorar o desempenho da CCTA, permitindo uma avaliação precisa e rápida da estenose, aterosclerose e morfologia do vaso em comparação com o consenso de leitores especialistas no nível 3. Lin et al⁶⁰, por sua vez, treinaram um padrão de aprendizagem profunda para quantificar placa e estenose usando angiografia por TC coronária. Esse algoritmo de aprendizagem profunda também pode ter significância diagnóstica na previsão do prognóstico do infarto do miocárdio.

Utilizando algoritmos de IA, Knott et al⁶¹ buscaram quantificar o fluxo sanguíneo miocárdico (MBP) e a reserva de perfusão miocárdica (MPR) por RMC e avaliar os algoritmos em um estudo de coorte de 1049 pacientes com 605 dias de acompanhamento medianos. Os resultados foram incluídos em um modelo de risco proporcional de Cox e deduziram que a redução de MBF e MPR usando CMR quantificado baseado em IA forneceu um preditor independente de prognóstico cardíaco.

Embora a reserva de fluxo fracionada invasiva (FFR) seja um critério ouro para o diagnóstico de estenose coronária, mais de 70% das decisões de tratamento clínico ainda dependem da angiografia. No entanto, a angiografia carece de precisão para a previsão de estenose para a previsão de FFR < 0,80. Hae et al⁶² verificaram que o aprendizado de máquina facilita a superação da incompatibilidade visual-funcional entre FFR e angiografia. Cho et al⁶³ desenvolveram um modelo baseado em aprendizado de máquina treinado por reforço de gradiente extremo (XGBoost) que poderia prever com precisão amostras com FFR $\leq$ 0,80, alcançando uma AUC de 0,84.

6. IA NA ESTRATIFICAÇÃO E TIPAGEM DE DOENÇAS CARDIOVASCULARES

Abordagens baseadas em IA podem gerar estratificação e tipagem mais precisas para pacientes com DCV, sendo capazes de superar limitações dos métodos convencionais e otimizar a medicina personalizada. A terapia de ressincronização cardíaca (TRC) é uma das áreas onde uma fenogrupologia mais precisa pode aprimorar a seleção de pacientes. Esse é um caso em que a estratégia tradicional não funciona da forma esperada e faz com que uma proporção significativa de pessoas não responda à terapia. Cikes et al⁶⁴ instruíram um algoritmo aprendizado de máquina não supervisionado a categorizar os indivíduos por similaridades em parâmetros clínicos, volume ventricular esquerdo e traços de deformação na linha de base em quatro grupos. Quatro fenogrupos foram identificados e dois foram associados a um efeito de tratamento substancialmente melhor da TRC com um desfibrilador vs. desfibrilador cardioversor implantável do que o observado. Da mesma forma, as medidas permaneceram limitadas em pacientes com IC e FEVE reduzida, apesar dos avanços na terapêutica.

Karwath et al⁶⁵, por sua vez, aplicaram autocodificadores variacionais baseados em rede neural e agrupamento hierárquico para reunir dados individuais de pacientes de nove ensaios clínicos duplo-cegos, randomizados e controlados por placebo de betabloqueadores. A abordagem de agrupamento baseada em IA foi capaz de distinguir a resposta prognóstica dos betabloqueadores tanto em pacientes com ritmo sinusal quanto em pacientes com FA concomitante.

A FA é uma condição cardiovascular de origem multifatorial. Dados epidemiológicos demonstram que a presença concomitante de múltiplos fatores aumenta o risco de desenvolver a doença. Proietti et al⁶⁶ realizaram uma análise de cluster hierárquica derivada do EORP-AF (European Society of Cardiology-European Heart Rhythm Association EURObservational Research Programme in AF) General LongTerm Registry e identificaram três clusters. Durante um acompanhamento médio de 22,5 meses, o cluster 3 teve a maior taxa de eventos cardiovasculares, morte por todas as causas e resultado composto (combinando os dois anteriores) em comparação ao cluster 1 e cluster 2, sugerindo que a análise de cluster pode ser uma escolha para fornecer informações sobre os fenótipos clínicos e eventos prognósticos dos pacientes com FA.

O amortecimento da pressão aórtica durante a angiografia coronária pode ajudar a evitar complicações sérias e fazer medições precisas da fisiologia coronária. Para identificar com precisão os traços de forma de onda arterial amortecidos em tempo real durante a angiografia coronária invasiva, Howard et al⁶⁷ dividiram uma CNN unidimensional em dois conjuntos de dados pré-existent de pacientes submetidos à angiografia coronária invasiva em quatro centros cardíacos europeus. O modelo pode classificar os batimentos como normais, mostrando amortecimento, ou artefatos com

99,4% de precisão quando julgados em relação às opiniões do laboratório central interno e 98,7% de precisão quando julgados em relação às opiniões de um laboratório central externo não envolvido no treinamento da rede neural.

As características fenotípicas de pacientes hipertensos são heterogêneas em desfechos cardiovasculares e comorbidades, assim como nas respostas à farmacoterapia anti-hipertensiva. Por isso, é importante classificar pacientes hipertensos com rótulos clinicamente significativos, otimizar estratégias de tratamento e prever trajetórias prognósticas. Yang et al⁶⁸ realizaram uma análise de cluster não supervisionada e orientada por dados em todas as variáveis basais relacionadas a desfechos cardiovasculares e respostas ao tratamento em indivíduos do ensaio Systolic Blood Pressure Intervention T (SPRINT) e identificaram quatro clusters replicáveis. O cluster 4 teve o maior risco de desenvolver desfecho primário de DCV. O tratamento anti-hipertensivo intensivo demonstrou ser benéfico apenas no cluster 4 e cluster 1 e foi associado a um risco aumentado de efeitos adversos graves no cluster 2. Exceto pela hipertensão primária (HP), a hipertensão endócrina (HTE) é frequentemente negligenciada ou diagnosticada erroneamente como HP em cenários clínicos atuais.

Usando um algoritmo de aprendizagem de máquina supervisionado para distinguir diferentes subtipos de EHT de PHT por característica multi-ômica (MOMics) –incluindo miRNAs plasmáticos, metabólitos O-metilados de catecol plasmático, esteroides plasmáticos, metabólitos de esteroides urinários e pequenos metabólitos plasmáticos – Reel et al⁶⁹ verificaram que entre seis modelos de aprendizagem de máquina, o modelo Random Forest (Floresta Aleatória) teve o melhor desempenho na distinção entre aldosteronismo primário (PA), feocromocitoma/paraganglioma produtor de catecolamina (PPGL) e síndrome de Cushing (CS) e PHT, com 57 características MOMics. Para discriminação de EHT (PA + PPGL + CS) vs. PHT, o classificador logístico simples atingiu 0,96 AUC com 37 características MOMics.

Em até 60% dos pacientes com cardiomiopatia hipertrófica (CMH), mais de 1400 mutações em genes que codificam proteínas do sarcômero foram identificadas⁷⁰. A seleção de pacientes com alta probabilidade de genótipos positivos de CMH pode maximizar a relação custo-eficácia dos testes genéticos. Zhou et al⁷¹ treinaram um modelo de aprendizagem profunda baseado em imagem de RMC não aprimorada para explorar o valor potencial da RMC em refletir o status do genótipo de CMH. O desempenho do modelo foi avaliado usando uma validação cruzada décupla no conjunto de dados interno com uma AUC de 0,80 e uma precisão de 78,43%. Além disso, a combinação do modelo de aprendizagem profunda e a pontuação de Toronto (com uma AUC de 0,84 e uma precisão de 84,31%) produziu um desempenho diagnóstico significativamente maior do que uma única pontuação.

7. IA E PREVISÃO DE RESULTADOS DE DCV

Modelos prognósticos baseados em IA têm sido desenvolvidos na medicina cardiovascular. Avanços no uso de IA para ECG padrão de 12 derivações permitem a previsão de resultados de longo prazo para pacientes com DCV. Para criar e validar um modelo de redes neurais profundas capaz de prever mortalidade por todas as causas em 1 ano a partir de traços de voltagem-tempo de ECG, Raghunath et al⁷² usaram 1.169.662 ECGs de repouso de 12 derivações obtidos de 253.397 pacientes durante o período de 34 anos em um grande sistema de saúde regional. Mesmo diante de subconjunto significativo de pacientes com ECGs interpretados como normais por um médico, o desempenho do modelo na previsão de mortalidade em um ano permaneceu alto, indicando que a IA pode oferecer informações prognósticas substanciais à interpretação do ECG.

Além disso, a idade derivada do ECG pela IA pode ser considerada um meio para a previsão de eventos cardiovasculares. Toya et al⁷³ observaram uma diferença entre a idade estimada pelo IA a partir do ECG e a idade cronológica, que foi definida como Δ idade. Ao acessar a função endotelial microvascular periférica (PMEF), um indicador do envelhecimento vascular, os autores descobriram que a Δ idade era maior em pacientes com PMEF anormal do que em pacientes com PMEF normal. Pacientes com PMEF anormal e maior Δ idade também apresentaram um aumento acentuado no risco de MACE.

Dados epidemiológicos prospectivos relevantes indicam que mudanças no calibre dos vasos retinianos estão relacionadas a fatores de risco convencionais de DCV. Porém, a maioria dos softwares para estimativa é semiautomatizada, exigindo intervenção humana para medir de forma adequada o calibre dos vasos retinianos com base em protocolos pré-especificados. Cheung et al⁷⁴ treinaram um modelo de redes neurais convolucionais para acessar automaticamente o calibre dos vasos retinianos em fotografias retinianas, com base em diversos conjuntos de dados multiétnicos e multinacionais que correspondem a mais de 70.000 imagens. Os autores concluíram que o modelo de redes neurais convolucionais permitiu acessar com precisão os fatores de risco de DCV de forma comparável ou melhor do que os classificadores especialistas, possibilitando a aplicação clínica de sistemas de aprendizagem profunda de ponta a ponta para a previsão de eventos de DCV com base nas características dos vasos retinianos em fotografias retinianas.

Modelos baseados em IA demonstraram ter bom desempenho na avaliação prognóstica em pacientes com DAC. Silva et al⁷⁵ usaram o algoritmo de árvore de sobrevivência para prever a mortalidade de pacientes com DAC encaminhados para um programa de reabilitação cardíaca, em uma coorte retrospectiva que vinculou bancos de dados clínicos, administrativos e de status vital de 1995 a 2016. Idade e equivalentes metabólicos de pico (METs) foram eleitos como características de maior importância para a previsão de mortalidade. O algoritmo de árvore de sobrevivência dividiu os

pacientes em 8 grupos com diferentes probabilidades de sobrevivência. Backhaus et al⁷⁶, por sua vez, compararam avaliações automatizadas de IA com manuais para analisar a função ventricular esquerda, incluindo strains globais longitudinais, circunferenciais e radiais (GLS/GCS/GRS) de populações de IAM recrutadas prospectivamente. A GLS apresentou a melhor e excelente concordância, sendo um preditor independente de MACE em análises multivariadas.

O cálcio da artéria coronária é um preditor preciso de eventos cardiovasculares. Embora seja visível em todas as tomografias computadorizadas do tórax, essa informação não é rotineiramente quantificada, pois requer experiência, tempo e equipamento especializado. Zeleznik et al⁷⁷ sugeriram um modelo de rede neural convolucional profunda treinado em um conjunto de dados de 20.084 indivíduos de coortes distintas de dor torácica assintomática (Framingham Heart Study, NLST) e estável e aguda (PROMISE, ROMICAT-II). Os resultados indicaram que a pontuação automatizada é um forte preditor de eventos cardiovasculares, independentemente de fatores de risco, e mostra uma alta correlação com quantificação manual e confiabilidade robusta de teste-reteste.

O volume e a atenuação do tecido adiposo epicárdico (EAT) (unidades Hounsfield) podem prever MACE. Eisenberg et al⁷⁸ usaram um algoritmo de aprendizagem profunda totalmente automatizado para qualificar o volume e a atenuação do EAT da tomografia computadorizada cardíaca sem contraste de 2.068 indivíduos assintomáticos sem DAC conhecida, inscritos no estudo EISNER. Os participantes completaram acompanhamentos prognósticos de longo prazo (mais de 14 anos). O estudo revelou que o EAT baseado em aprendizagem profunda foi associado ao aumento do risco de MACE, e a atenuação do EAT foi inversamente relacionada ao MACE.

O ultrassom intravascular (IVUS) é uma ferramenta útil para o planejamento da intervenção coronária percutânea (ICP) ao fornecer informações sobre as características da lesão, tamanho do vaso e implantação subótima do stent. Min et al⁷⁹ usaram um modelo redes neurais convolucionais e XGBoost baseado em IVUS pré-procedimental para prever a ocorrência do stent sob expansão. Um total de 618 lesões coronárias foram randomizadas em conjuntos de treinamento e teste em uma proporção de 5:1, e o modelo teve um bom desempenho com uma precisão de precisão máxima de 94%.

A maioria dos modelos de estratificação de risco clínico está baseada na medição em um único ponto de tempo, o que sempre fornece informações limitadas. A IA, no entanto, permite utilizar dados multidimensionais, como mudanças de variáveis ao longo do tempo, e serve como método de previsão mais preciso. Antagonistas da vitamina K são prescritos para prevenir acidente vascular cerebral em pacientes com FA. Os médicos ajustam sua dose a partir da razão normalizada internacional do tempo de protrombina (PT-INR) de um paciente individual em cada visita⁸⁰. Goto et al⁸¹ sugeriram

uma rede neural recorrente treinada com valores multidimensionais de PT-INR obtidos nos primeiros 30 dias após o início do tratamento. Os pacientes passaram por um acompanhamento de 31 a 365 dias após a inscrição. O modelo teve um desempenho melhor do que o tempo na faixa terapêutica (TTR) na previsão de resultados clínicos ocorrendo até um ano depois.

A IA também é uma nova abordagem para melhorar a precisão da previsão de risco antes e depois da cirurgia cardíaca. Kilic et al⁸² identificaram um algoritmo XGBoost ML de 243.142 pacientes adultos submetidos à substituição cirúrgica isolada da válvula aórtica (SAVR) na Society of Thoracic Surgeons (STS) National Database entre 2007 e 2017, divididos aleatoriamente em conjuntos de treinamento e validação. O modelo demonstrou excelente calibração e melhorias modestas em comparação com os modelos STS existentes na previsão de resultados de SAVR. Os pesquisadores se interessam sobre readmissão hospitalar devido aos seus impactos adversos nos orçamentos de saúde e nas cargas de pacientes. Para prever a readmissão hospitalar de 30 dias após a cirurgia cardíaca, Sherman et al⁸³ selecionaram preditores – incluindo dados demográficos, comorbidades pré-operatórias, proxies para risco intraoperatório, indicadores de complicações pós-operatórias e variáveis derivadas de séries temporais – para treinar vários modelos de aprendizado de máquina e avaliaram cada um em um conjunto de teste mantido. Um modelo de floresta aleatória apresentou melhor desempenho.

8. LIMITAÇÕES DA IA

Antes que a tecnologia de IA possa ser usada no diagnóstico auxiliar, várias questões precisam ser resolvidas³¹:

1. Como os humanos não conseguem compreender as camadas intermediárias da rede de IA, a maioria dos estudos não esclarece o que dá a um modelo a capacidade de detectar doenças. A explicação, portanto, precisa ser mais estudada para aumentar a confiança do usuário nas ferramentas de IA;
2. As conclusões disponíveis são baseadas apenas em vários locais de pesquisa e seus pacientes, sendo os estudos contínuos necessários para confirmar a confiabilidade desses modelos em uma escala maior e com mais pacientes;
3. Mais estudos são necessários para determinar a relação custo-eficácia da tecnologia de IA no diagnóstico auxiliar e para estimar seu impacto na prática clínica.

REFERÊNCIAS

1. LeCun Y, Bengio Y, Hinton G. Deep learning. *Nature*. 2015;521:436-444.
2. Silver D, Schrittwieser J, Simonyan K, et al. Mastering the game of Go without human knowledge. *Nature*. 2017;550:354-359.

3. Warner HR, Toronto AF, Veasy LG. Experience with Baye's theorem for computer diagnosis of congenital heart disease. *Ann N Y Acad Sci.* 1964;115:558-567.
4. Toronto AF, Veasy LG, Warner HR. Evaluation of a computer program for diagnosis of congenital heart disease. *Prog Cardiovasc Dis.* 1963;5:362-377.
5. Gorry GA, Barnett GO. Sequential diagnosis by computer. *JAMA.* 1968;205:849-854.
6. Berner ES, Webster GD, Shugerman AA, et al. Performance of four computer based diagnostic systems. *N Engl J Med.* 1994;330:1792-1796.
7. Aikins JS, Kunz JC, Shortliffe EH, Fallat RJ. PUFF: an expert system for interpretation of pulmonary function data. *Comput Biomed Res.* 1983;16:199-208.
8. Samuel LA. Some studies in machine learning using the game of checkers. *IBM J Res Dev.* 1959;3:210-229.
9. Deo RC. Machine learning in medicine. *Circulation.* 2015;132:1920-1930.
10. Krittanawong C, Zhang H, Wang Z, Aydar M, Kitai T. Artificial intelligence in precision cardiovascular medicine. *J Am Coll Cardiol.* 2017;69:2657-2664.
11. Johnson KW, Torres Soto J, Glicksberg BS, et al. Artificial intelligence in cardiology. *J Am Coll Cardiol.* 2018;71:2668-2679.
12. McCulloch WS, Pitts W. A logical calculus of the ideas immanent in nervous activity. *Bull Math Biophys.* 1943;5:115-133.
13. Dilsizian ME, Siegel EL. Machine meets biology: a primer on artificial intelligence in cardiology and cardiac imaging. *Curr Cardiol Rep.* 2018;20:139.
14. Kalinin AA, Higgins GA, Reamaroon N, et al. Deep learning in pharmacogenomics: from gene regulation to patient stratification. *Pharmacogenomics.* 2018;19:629-650.
15. Sibbing D, Aradi D, Alexopoulos D, et al. Updated expert consensus statement on platelet function and genetic testing for guiding P2Y12 receptor inhibitor treatment in percutaneous coronary intervention. *JACC Cardiovasc Interv.* 2019;12:1521-1537.

16. Kitzmiller JP, Mikulik EB, Dauki AM, Murkherjee C, Luzum JA. Pharmacogenomics of statins: understanding susceptibility to adverse effects. *Pharmgenomics Pers Med*. 2016;9:97-106.
17. Pirmohamed M, Burnside G, Eriksson N, et al. A randomized trial of genotype guided dosing of warfarin. *N Engl J Med*. 2013;369:2294-2303.
18. Syn NL, Wong AL, Lee SC, et al. Genotype-guided versus traditional clinical dosing of warfarin in patients of Asian ancestry: a randomized controlled trial. *BMC Med*. 2018;16:104.
19. Li Q, Wang J, Tao H, et al. The prediction model of warfarin individual maintenance dose for patients undergoing heart valve replacement, based on the back propagation neural network. *Clin Drug Investig*. 2020;40:41-53.
20. Shah SJ. Precision medicine for heart failure with preserved ejection fraction: an overview. *J Cardiovasc Transl Res*. 2017;10:233-244.
21. Shameer K, Johnson KW, Glicksberg BS, Dudley JT, Sengupta PP. Machine learning in cardiovascular medicine: are we there yet? *Heart*. 2018;104:1156-1164.
22. Przewlocka-Kosmala M, Marwick TH, Dabrowski A, Kosmala W. Contribution of cardiovascular reserve to prognostic categories of heart failure with preserved ejection fraction: a classification based on machine learning. *J Am Soc Echocardiogr*. 2019;32:604-615.
23. Lenstrup M, Kjaergaard J, Petersen CL, Kjaer A, Hassager C. Evaluation of left ventricular mass measured by 3D echocardiography using magnetic resonance imaging as gold standard. *Scand J Clin Lab Invest*. 2006;66(8):647-57.
24. Vaid A, Johnson KW, Badgeley MA, Somani SS, Bicak M, Landi I, et al. Using deep-learning algorithms to simultaneously identify right and left ventricular dysfunction from the electrocardiogram. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2022;15(3):395-410.
25. Saikrishnan N, Kumar G, Sawaya FJ, Lerakis S, Yoganathan AP. Accurate assessment of aortic stenosis: a review of diagnostic modalities and hemodynamics. *Circulation*. 2014;129(2):244-53.

26. Shrivastava S, Cohen-Shelly M, Attia ZI, Rosenbaum AN, Wang L, Giudicessi JR, et al. Artificial intelligence-enabled electrocardiography to screen patients with dilated cardiomyopathy. *Am J Cardiol.* 2021;155:121–7.
27. Elias P, Poterucha TJ, Rajaram V, Moller LM, Rodriguez V, Bhawe S, et al. Deep learning electrocardiographic analysis for detection of left-sided valvular heart disease. *J Am Coll Cardiol.* 2022;80(6):613–26.
28. Siontis KC, Noseworthy PA, Attia ZI, Friedman PA. Artificial intelligence enhanced electrocardiography in cardiovascular disease management. *Nat Rev Cardiol.* 2021;18(7):465–78.
29. Attia ZI, Harmon DM, Behr ER, Friedman PA. Application of artificial intelligence to the electrocardiogram. *Eur Heart J.* 2021;42(46):4717–30.
30. Lancellotti P, Magne J, Dulgheru R, Clavel M-A, Donal E, Vannan MA, et al. Outcomes of patients with asymptomatic aortic stenosis followed up in heart valve clinics. *JAMA Cardiol.* 2018;3(11):1060–8.
31. Kwon JM, Lee SY, Jeon KH, Lee Y, Kim KH, Park J, et al. Deep learning based algorithm for detecting aortic stenosis using electrocardiography. *J Am Heart Assoc.* 2020;9(7):e014717.
32. Cohen-Shelly M, Attia ZI, Friedman PA, Ito S, Essayagh BA, Ko W-Y, et al. Electrocardiogram screening for aortic valve stenosis using artificial intelligence. *Eur Heart J.* 2021;42(30):2885–96.
33. Davidson KW, Barry MJ, Mangione CM, Cabana M, Caughey AB, Davis EM, et al. Screening for atrial fibrillation: US preventive services task force recommendation statement. *JAMA.* 2022;327(4):360–7.
34. 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.
35. Khurshid S, Friedman S, Reeder C, Di Achille P, Diamant N, Singh P, et al. ECG-based deep learning and clinical risk factors to predict atrial fibrillation. *Circulation.* 2022;145(2):122–33.
36. Noseworthy PA, Attia ZI, Behnken EM, Giblon RE, Bews KA, Liu S, et al. Artificial intelligence-guided screening for atrial fibrillation using electrocardiogram during sinus rhythm: a prospective non-randomised interventional trial. *Lancet.* 2022;400(10359):1206–12.

37. Betancur J, Commandeur F, Motlagh M, Sharir T, Einstein AJ, Bokhari S, et al. Deep learning for prediction of obstructive disease from fast myocardial perfusion SPECT: a multicenter study. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2018;11(11):1654–63.
38. Christoffersen M, Tybjaerg-Hansen A. Visible aging signs as risk markers for ischemic heart disease: epidemiology, pathogenesis and clinical implications. *Ageing Res Rev*. 2016;25:24–41.
39. Lin S, Li Z, Fu B, Chen S, Li X, Wang Y, et al. Feasibility of using deep learning to detect coronary artery disease based on facial photo. *Eur Heart J*. 2020;41(46):4400–11.
40. Attia ZI, Kapa S, Lopez-Jimenez F, McKie PM, Ladewig DJ, Satam G, et al. Screening for cardiac contractile dysfunction using an artificial intelligence-enabled electrocardiogram. *Nat Med*. 2019;25(1):70–4.
41. de Couto G, Ouzounian M, Liu PP. Early detection of myocardial dysfunction and heart failure. *Nat Rev Cardiol*. 2010;7(6):334–44.
42. Yao X, Rushlow DR, Inselman JW, McCoy RG, Thacher TD, Behnken EM, et al. Artificial intelligence-enabled electrocardiograms for identification of patients with low ejection fraction: a pragmatic, randomized clinical trial. *Nat Med*. 2021;27(5):815–9.
43. Japp AG, Gulati A, Cook SA, Cowie MR, Prasad SK. The diagnosis and evaluation of dilated cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol*. 2016;67(25):2996–3010.
44. Khurshid S, Friedman S, Pirruccello JP, Di Achille P, Diamant N, Anderson CD, et al. Deep learning to predict cardiac magnetic resonance-derived left ventricular mass and hypertrophy from 12-lead ECGs. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2021;14(6):e012281.
45. McLeod CJ, Ackerman MJ, Nishimura RA, Tajik AJ, Gersh BJ, Ommen SR. Outcome of patients with hypertrophic cardiomyopathy and a normal electrocardiogram. *J Am Coll Cardiol*. 2009;54(3):229–33.
46. Ko WY, Siontis KC, Attia ZI, Carter RE, Kapa S, Ommen SR, et al. Detection of hypertrophic cardiomyopathy using a convolutional neural network-enabled electrocardiogram. *J Am Coll Cardiol*. 2020;75(7):722–33.
47. Donofrio MT, Moon-Grady AJ, Hornberger LK, Copel JA, Sklansky MS, Abuhamad A, et al. Diagnosis and treatment of fetal cardiac disease: a

scientific statement from the American heart association. *Circulation*. 2014;129(21):2183–242.

48. Sun HY, Proudfoot JA, McCandless RT. Prenatal detection of critical cardiac outflow tract anomalies remains suboptimal despite revised obstetrical imaging guidelines. *Congenit Heart Dis*. 2018;13(5):748–56.

49. Arnaout R, Curran L, Zhao Y, Levine JC, Chinn E, Moon-Grady AJ. An ensemble of neural networks provides expert-level prenatal detection of complex congenital heart disease. *Nat Med*. 2021;27(5):882–91.

50. Benza RL, Miller DP, Gomberg-Maitland M, Frantz RP, Foreman AJ, Coffey CS, et al. Predicting survival in pulmonary arterial hypertension: insights from the registry to evaluate early and long-term pulmonary arterial hypertension disease management (REVEAL). *Circulation*. 2010;122(2):164-72.

51. Sommer N, Richter MJ, Tello K, Grimminger F, Seeger W, Ghofrani HA, et al. Update pulmonary arterial hypertension: definitions, diagnosis, therapy. *Internist (Berl)*. 2017;58(9):937-57.

52. Hendriks PM, Kauling RM, Geenen LW, Eindhoven JA, Roos-Hesselink JW, Boomars KA, et al. Role of the electrocardiogram in the risk stratification of pulmonary hypertension. *Heart*. 2023;109(3):208-15.

53. Humbert M, Kovacs G, Hoeper MM, Badagliacca R, Berger RMF, Brida M, et al. 2022 ESC/ERS guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. *Eur Respir J*. 2023;61(1):2200879.

54. Dawes TJW, de Marvao A, Shi W, Fletcher T, Watson GMJ, Wharton J, et al. Machine learning of three-dimensional right ventricular motion enables outcome prediction in pulmonary hypertension: a cardiac MR imaging study. *Radiology*. 2017;283(2):381-90.

55. Kwon JM, Kim KH, Medina-Inojosa J, Jeon KH, Park J, Oh BH. Artificial intelligence for early prediction of pulmonary hypertension using electrocardiography. *J Heart Lung Transplant*. 2020;39(8):805-14.

56. Dawes TJW, de Marvao A, Shi W, Fletcher T, Watson GMJ, Wharton J, et al. Machine learning of three-dimensional right ventricular motion enables outcome prediction in pulmonary hypertension: a cardiac MR imaging study. *Radiology*. 2017;283(2):381-90.

57. Asch FM, Mor-Avi V, Rubenson D, Goldstein S, Saric M, Mikati I, et al. Deep learning-based automated echocardiographic quantification of left

ventricular ejection fraction: a point-of-care solution. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2021;14(6):e012293.

58. Kusunose K, Abe T, Haga A, Fukuda D, Yamada H, Harada M, et al. A deep learning approach for assessment of regional wall motion abnormality from echocardiographic images. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2020;13(2 Pt1):374–81.

59. Choi AD, Marques H, Kumar V, Griffin WF, Rahban H, Karlsberg RP, et al. CT evaluation by artificial intelligence for atherosclerosis, stenosis and vascular morphology (CLARIFY): a multi-center, international study. *J Cardiovasc Comput Tomogr*. 2021;15(6):470–6.

60. Lin A, Manral N, McElhinney P, Killekar A, Matsumoto H, Kwiecinski J, et al. Deep learning-enabled coronary CT angiography for plaque and stenosis quantification and cardiac risk prediction: an international multicentre study. *Lancet Digit Health*. 2022;4(4):e256–65.

61. Knott KD, Seraphim A, Augusto JB, Xue H, Chacko L, Aung N, et al. The prognostic significance of quantitative myocardial perfusion: an artificial intelligence-based approach using perfusion mapping. *Circulation*. 2020;141(16):1282–91.

62. Hae H, Kang SJ, Kim WJ, Choi SY, Lee JG, Bae Y, et al. Machine learning assessment of myocardial ischemia using angiography: development and retrospective validation. *PLoS Med*. 2018;15(11):e1002693.

63. Cho H, Lee JG, Kang SJ, Kim WJ, Choi SY, Ko J, et al. Angiography-based machine learning for predicting fractional flow reserve in intermediate coronary artery lesions. *J Am Heart Assoc*. 2019;8(4):e011685.

64. Cikes M, Sanchez-Martinez S, Claggett B, Duchateau N, Piella G, Butakoff C, et al. Machine learning-based phenogrouping in heart failure to identify responders to cardiac resynchronization therapy. *Eur J Heart Fail*. 2019;21(1):74–85.

65. Karwath A, Bunting KV, Gill SK, Tica O, Pendleton S, Aziz F, et al. Redefining beta-blocker response in heart failure patients with sinus rhythm and atrial fibrillation: a machine learning cluster analysis. *Lancet*. 2021;398(10309):1427–35.

66. Proietti M, Vitolo M, Harrison SL, Lane DA, Fauchier L, Marin F, et al. Impact of clinical phenotypes on management and outcomes in European atrial fibrillation patients: a report from the ESC-EHRA EURObservational

research programme in AF (EORP-AF) general long-term registry. *BMC Med.* 2021;19(1):256.

67. Howard JP, Cook CM, van de Hoef TP, Meuwissen M, de Waard GA, van Lavieren MA, et al. Artificial intelligence for aortic pressure waveform analysis during coronary angiography: machine learning for patient safety. *JACC Cardiovasc Interv.* 2019;12(20):2093–101.

68. Yang DY, Nie ZQ, Liao LZ, Zhang SZ, Zhou HM, Sun XT, et al. Phenomapping of subgroups in hypertensive patients using unsupervised data driven cluster analysis: an exploratory study of the SPRINT trial. *Eur J Prev Cardiol.* 2019;26(16):1693–706.

69. Reel PS, Reel S, van Kralingen JC, Langton K, Lang K, Erlic Z, et al. Machine learning for classification of hypertension subtypes using multiomics: a multi-centre, retrospective, data-driven study. *EBioMedicine.* 2022;84:104276.

70. Maron BJ, Maron MS, Semsarian C. Genetics of hypertrophic cardiomyopathy after 20 years: clinical perspectives. *J Am Coll Cardiol.* 2012;60(8):705–15.

71. Zhou H, Li L, Liu Z, Zhao K, Chen X, Lu M, et al. Deep learning algorithm to improve hypertrophic cardiomyopathy mutation prediction using cardiac cine images. *Eur Radiol.* 2021;31(6):3931–40.

72. Raghunath S, Ulloa Cerna AE, Jing L, van Maanen DP, Stough J, Hartzel DN, et al. Prediction of mortality from 12-lead electrocardiogram voltage data using a deep neural network. *Nat Med.* 2020;26(6):886–91.

73. Toya T, Ahmad A, Attia Z, Cohen-Shelly M, Ozcan I, Noseworthy PA, et al. Vascular aging detected by peripheral endothelial dysfunction is associated with ECG-derived physiological aging. *J Am Heart Assoc.* 2021;10(3):e018656.

74. Cheung CY, Xu D, Cheng CY, Sabanayagam C, Tham YC, Yu M, et al. A deep-learning system for the assessment of cardiovascular disease risk via the measurement of retinal-vessel calibre. *Nat Biomed Eng.* 2021;5(6):498–508.

75. de Souza ESCG, Buginga GC, de Souza ESEA, Arena R, Rouleau CR, Aggarwal S, et al. Prediction of mortality in coronary artery disease: role of machine learning and maximal exercise capacity. *Mayo Clin Proc.* 2022;97(8):1472–82.

76. Backhaus SJ, Aldehayat H, Kowallick JT, Evertz R, Lange T, Kutty S, et al. Artificial intelligence fully automated myocardial strain quantification for risk stratification following acute myocardial infarction. *Sci Rep*. 2022;12(1):12220.
77. Zeleznik R, Foldyna B, Eslami P, Weiss J, Alexander I, Taron J, et al. Deep convolutional neural networks to predict cardiovascular risk from computed tomography. *Nat Commun*. 2021;12(1):715.
78. Eisenberg E, McElhinney PA, Commandeur F, Chen X, Cadet S, Goeller M, et al. Deep learning-based quantification of epicardial adipose tissue volume and attenuation predicts major adverse cardiovascular events in asymptomatic subjects. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2020;13(2):e009829.
79. Min HS, Ryu D, Kang SJ, Lee JG, Yoo JH, Cho H, et al. Prediction of coronary stent under expansion by pre-procedural intravascular ultrasound based deep learning. *JACC Cardiovasc Interv*. 2021;14(9):1021–9.
80. Camm AJ, Accetta G, Ambrosio G, Atar D, Bassand JP, Berge E, et al. Evolving antithrombotic treatment patterns for patients with newly diagnosed atrial fibrillation. *Heart*. 2017;103(4):307–14.
81. Goto S, Goto S, Pieper KS, Bassand JP, Camm AJ, Fitzmaurice DA, et al. New artificial intelligence prediction model using serial prothrombin time international normalized ratio measurements in atrial fibrillation patients on vitamin K antagonists: GARFIELD-AF. *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother*. 2020;6(5):301–9.
82. Kilic A, Goyal A, Miller JK, Gleason TG, Dubrawski A. Performance of a machine learning algorithm in predicting outcomes of aortic valve replacement. *Ann Thorac Surg*. 2021;111(2):503–10.
83. Sherman E, Alejo D, Wood-Doughty Z, Sussman M, Schena S, Ong CS, et al. Leveraging machine learning to predict 30-day hospital readmission after cardiac surgery. *Ann Thorac Surg*. 2022;114(6):2173–9.

CAPÍTULO 4

O FUTURO DA CARDIOLOGIA INTERVENCIONISTA: DISPOSITIVOS INOVADORES

Eder Voltolini

RESUMO

A cardiologia intervencionista é uma das áreas da medicina que mais se beneficia do avanço tecnológico, com dispositivos e técnicas inovadoras capazes de transformar o diagnóstico, o tratamento e o acompanhamento das doenças cardiovasculares. As tecnologias atualmente disponíveis já representam um salto significativo em relação às abordagens tradicionais, mas é o desenvolvimento contínuo de novas soluções que promete revolucionar ainda mais esse campo. Entre as tecnologias já aplicadas, destacam-se os stents farmacológicos de última geração, que associam alta biocompatibilidade com liberação controlada de fármacos, reduzindo a reestenose coronariana. Mais recentemente, os stents bioabsorvíveis surgiram como uma alternativa promissora, permitindo a reabsorção completa da estrutura após cumprirem sua função, reduzindo complicações tardias. Outro avanço importante é a utilização de válvulas cardíacas transcaterter (TAVI e TMVI), que já são amplamente empregadas para tratamento minimamente invasivo de doenças valvares em pacientes de alto risco cirúrgico. Essas próteses evoluem continuamente, com materiais mais duráveis e sistemas de implantação cada vez mais precisos, muitas vezes guiados por inteligência artificial e softwares de modelagem tridimensional. A inteligência artificial, aliás, está no centro da revolução tecnológica da cardiologia intervencionista. Algoritmos avançados analisam grandes volumes de dados, identificam padrões sutis em imagens diagnósticas e oferecem suporte à decisão clínica em tempo real. Essa integração entre IA e plataformas de imagem, como tomografia de coerência óptica (OCT) e ultrassom intracoronário (IVUS), melhora a avaliação das lesões e a precisão do implante de dispositivos. Em desenvolvimento, sensores implantáveis e dispositivos de monitoramento remoto estão ganhando espaço. Esses sensores podem medir pressão arterial pulmonar, fluxo sanguíneo ou sinais elétricos em tempo real, permitindo ajustes terapêuticos personalizados antes que o paciente apresente sintomas graves. Essa tendência se conecta ao conceito de "cardiologia digital", que alia dispositivos conectados, monitoramento contínuo e análise preditiva. Outro campo promissor é a terapia genética e celular, que, associada a técnicas intervencionistas, pode futuramente reparar tecidos cardíacos danificados diretamente através de

cateteres. Assim, a cardiologia intervencionista caminha para uma era em que os procedimentos serão cada vez mais personalizados, guiados por inteligência artificial e baseados em tecnologias que antecipam complicações, promovendo intervenções mais seguras e eficazes. Esses avanços têm potencial para transformar não só a prática médica, mas também a qualidade e a expectativa de vida de milhões de pacientes em todo o mundo.

Palavras-chave: Cardiologia intervencionista. Procedimentos cardiovasculares. Stents farmacológicos. Tecnologias vestíveis. Telemedicina.

1. CONCEITOS DA CARDIOLOGIA INTERVENCIONISTA

Comprometida em desenvolver métodos minimamente invasivos para o diagnóstico e tratamento de vários problemas cardíacos, a cardiologia intervencionista atualmente se encontra na vanguarda da medicina cardiovascular, devido a avanços tecnológicos, introdução de novas técnicas e dedicação para conquistar melhores resultados para os pacientes. Principal causa mundial de morbidade e mortalidade, a doença arterial coronária (DAC) – e seus crescentes números – deu origem à cardiologia intervencionista na década de 1970. A invenção da angioplastia transluminal percutânea coronariana (PTCA), por Andreas Gruentzig, em 1977 deu início a uma nova era de tratamentos baseados em cateter para DAC. Ao inflar um cateter de balão em uma artéria coronária constrita para restaurar o fluxo sanguíneo, a PTCA abriu as portas para que avanços posteriores em procedimentos de revascularização coronária surgissem¹.

Desde que a PTCA foi introduzida, cardiologistas intervencionistas vêm aprimorando o tratamento de DAC. A versão contemporânea da PTCA, conhecida como intervenção coronária percutânea (ICP), corresponde a diversos métodos de redução da estenose da artéria coronária e melhora da perfusão miocárdica. Uma evolução significativa ocorreu com o desenvolvimento de stents coronários na década de 1990, o que diminuiu o risco de fechamento agudo da artéria após angioplastia e forneceu suporte mecânico à parede do vaso². Ao reduzir o perigo de reestenose e procedimentos de revascularização repetida, outras iterações – como stents liberadores de fármacos – melhoraram ainda mais os resultados³.

A cardiologia intervencionista inclui múltiplos tratamentos para doença cardíaca estrutural, além da ICP. Para pacientes com estenose aórtica grave, considerados de alto risco ou inadequados para substituição cirúrgica convencional da válvula, a substituição transcaterter da válvula aórtica (TAVR) se tornou uma terapia transformadora⁴. Da mesma forma, para pacientes com regurgitação mitral, os métodos de substituição transcaterter da válvula mitral, como o dispositivo MitraClip, fornecem uma opção menos invasiva à intervenção cirúrgica. Novas técnicas que têm o potencial de melhorar os resultados do paciente e a precisão do procedimento incluem ICP guiada por fisiologia e imagens intravasculares⁵.

Além disso, o planejamento do procedimento, a tomada de decisões e o cuidado pós-procedimento podem ser completamente transformados pela incorporação de inteligência artificial e algoritmos de aprendizado de máquina em fluxos de trabalho intervencionistas⁶, reforçando que a cardiologia intervencionista é uma disciplina dinâmica e em desenvolvimento. Seus objetivos – de fornecer terapias seguras, eficientes e minimamente invasivas – permanecem mesmo diante das complexidades da cardiologia contemporânea.

2. TECNOLOGIAS AUXILIARES DISPONÍVEIS

2.1 Sistemas de realidade aumentada (RA) e realidade mista (RM)

Atualmente, os sistemas médicos de realidade aumentada (RA) e realidade mista (RM) representam tecnologias de ponta prontas para transformar o cenário da cardiologia intervencionista. Esses sistemas oferecem uma nova abordagem para visualizar a anatomia cardíaca complexa e orientar procedimentos em tempo real. Ao integrar perfeitamente várias modalidades de imagem, incluindo ultrassom, eletrocardiograma e ultrassom intravascular, eles fornecem aos clínicos visualizações de alta fidelidade e em tempo real da anatomia do paciente e orientação do procedimento. Por meio da sobreposição de imagens virtuais no ambiente físico, os sistemas de RA/RM aprimoram a consciência situacional e a eficiência do procedimento. Esses sistemas também são capazes de melhorar os resultados do procedimento, reduzir a dependência de monitores LCD padrão e minimizar as interrupções do procedimento. Consequentemente, esses sistemas têm o potencial de aumentar a visualização, a orientação do procedimento e a tomada de decisões na cardiologia intervencionista, promovendo o melhor atendimento e resultados do paciente^{7,8}.

Com a apresentação do Enhanced Interaction Electrophysiology Visualization and System (ELVIS), Avari Silva et al⁹ buscaram revolucionar a imagem intraprocedural em tempo real em laboratórios de eletrofisiologia (EP). Fusão do headset HoloLens e do software SentEP, o ELVIS fornece imagens digitais 3D de mapas eletroanatômicos e localizações de cateteres. Em um ensaio clínico, os pesquisadores testaram o ELVIS em relação ao sistema padrão, revelando uma maior precisão de navegação por meio de teste de postos sinalizados de Wilcoxon, que identificou um erro de $2,99 \pm 1,91$ mm para o ELVIS em comparação com $4,50 \pm 3,74$ mm para o sistema padrão. Com isso, o ELVIS demonstra potencialização das habilidades dos médicos e melhora dos resultados dos pacientes, significando um avanço na tecnologia de laboratório de EP.

Visando explorar o impacto tecnologia RM nos resultados dos procedimentos em laboratórios de cateterismo cardíaco, Chahine et al¹⁰ integraram várias modalidades de imagem em um visor MR-HMD para avaliar 50 pacientes – sendo 33 deles submetidos a cateterismo cardíaco direito e

29 com uma CA diagnóstica – comparados a 232 pacientes no grupo de controle. Os resultados mostraram que a implementação do MR-HMD pode ser associada a um tempo de procedimento significativamente reduzido de 20 minutos vs. 25 minutos. Reforçando a eficiência processual aprimorada, os autores destacaram o potencial transformador do MR-HMD médico sem fio para orientação processual em tempo real.

Holland et al¹¹, por sua vez, mostraram pioneirismo com a apresentação de uma ferramenta de simulação de sangue de realidade virtual (RV), que visa auxiliar os médicos durante eventos cardíacos agudos. Ao simular a dinâmica do fluxo sanguíneo após o tratamento, a ferramenta fornece insights críticos inatingíveis por meio de imagens 2D convencionais. Ao aproveitar as tecnologias de RV e RM, a ferramenta aprimora a tomada de decisão, eliminando lacunas no gerenciamento de eventos cardiovasculares agudos. Explorando uma área diferente, Franson et al¹² revelaram um sistema de prova de conceito para visualização de RM on-line em tempo real de imagens de ressonância magnética cardíaca. Utilizando trajetórias radiais altamente subamostradas para aquisição rápida, o sistema permite renderizações de RM 3D em tempo real de imagens de ressonância magnética, promovendo avanços em intervenções guiadas por RM e tecnologias de imagem.

Para abordar o desafio do planejamento pré-procedimental na oclusão do apêndice atrial esquerdo (AAE), Pasquali et al¹³ usaram imagens de tomografia computadorizada (TC). Seu software inovador, apoiado em RM, facilita a visualização e o planejamento 3D em tempo real, agilizando o processo em várias morfologias do AAE. A análise morfológica dos modelos anatômicos holográficos foi aplicada com sucesso em quatro pacientes, independentemente de sua morfologia, sendo concluída em menos de 10 minutos. Os resultados do estudo, juntamente com as capacidades de colaboração remota do software, significam uma evolução no planejamento da oclusão do AAE, prometendo maior precisão e eficiência.

Expandindo ainda mais a aplicação da RM, Alonso-Felipe et al¹⁴ demonstraram a eficácia dos óculos de RM durante a canulação arterial femoral guiada por ultrassom em tempo real. O estudo reforça o potencial transformador dos sistemas de RM na melhoria da precisão do procedimento e na redução do tempo e dos custos da intervenção, abrindo caminho para a adoção mais ampla de procedimentos de cardiologia intervencionista. Salavitar et al¹⁵ avaliaram a conversão da angiografia rotacional 3D (3DRA) em modelos de RA para visualizar doenças cardíacas congênitas, utilizando o headset de RM Microsoft HoloLens 2 (HL2). O estudo destaca a viabilidade e os benefícios dos modelos de RA no aprimoramento da visualização e das capacidades educacionais no gerenciamento de doenças cardíacas congênitas, onde a visualização e a identificação de estruturas foram classificadas como “muito fáceis” em 81,1% da RA em comparação com 67,8% dos modelos computadorizados (MC).

2.2 Tecnologias vestíveis e monitoramento em tempo real

A integração de tecnologias vestíveis – relógios, pulseiras e óculos, por exemplo – e monitoramento em tempo real também é considerada um importante avanço, remodelando a dinâmica do atendimento ao paciente durante procedimentos cardiovasculares. Dispositivos vestíveis, equipados com sensores sofisticados, permitem rastrear e transmitir continuamente dados fisiológicos vitais em tempo real. Esse monitoramento em tempo real não apenas fornece insights imediatos sobre o estado cardiovascular de um paciente, mas também permite uma tomada de decisão rápida durante os procedimentos¹⁶⁻¹⁸.

Tecnologias vestíveis oferecem uma visão abrangente dos parâmetros fisiológicos do paciente, incluindo frequência cardíaca, pressão arterial e saturação de oxigênio, promovendo uma abordagem diferenciada e personalizada para intervenções cardiovasculares. Essa mudança de paradigma em direção ao monitoramento em tempo real não apenas aumenta a precisão das intervenções processuais, mas também desempenha um papel relevante na otimização dos resultados, contribuindo para o avanço da assistência médica cardiovascular. Tecnologias vestíveis também podem ser instrumentais para o monitoramento intraoperatório, permitindo o uso de sensores sem fio avançados para avaliar os principais indicadores fisiológicos em tempo real durante todo o processo cirúrgico. Essa capacidade aumenta ainda mais a eficácia geral e a segurança das intervenções cardiovasculares, garantindo uma compreensão abrangente da condição do paciente e facilitando a tomada de decisões informadas durante todo o procedimento¹⁶⁻¹⁸.

Exemplos de dispositivos vestíveis práticos são o Nexfin®, CNAP® ou T-line®, entre outros. Esses dispositivos são equipados com sensores avançados, capazes de monitorar com precisão parâmetros como frequência cardíaca, pressão arterial e saturação de oxigênio. O Nexfin®, especificamente, utiliza uma tecnologia de monitoramento não invasiva chamada Nexfin HD, que depende da pressão de pulso contínua para fornecer uma avaliação precisa e contínua do sistema cardiovascular, enquanto o CNAP® (Continuous Noninvasive Arterial Pressure) permite uma medição contínua e não invasiva da pressão arterial, usando uma técnica oscilométrica avançada para detectar variações na pressão arterial^{19,20}.

O T-line®, por sua vez, é um dispositivo inovador que mede a pressão arterial de forma contínua e não invasiva, fornecendo uma avaliação confiável em tempo real da função cardiovascular do paciente²¹. Durante um procedimento cardiovascular, o paciente pode usar o dispositivo, que monitora mudanças em tempo real nos sinais vitais. Além da imagem imediata das condições cardiovasculares do paciente, os médicos podem ter decisões intraoperatórias com base em dados atuais. Porém, estudos ainda serão necessários para validar completamente seu papel em procedimentos cardiovasculares^{22,23}.

2.3 Intervenções cardiovasculares de precisão e inteligência artificial

Diante da constante evolução das intervenções cardiovasculares, a aplicação da IA surge como um elemento essencial, revolucionando a precisão e a eficácia dos procedimentos. Oferece uma abordagem inovadora para avaliação de risco, detecção precoce de doenças e orientação na formulação de estratégias de intervenção personalizadas. Algoritmos orientados por IA, capazes de analisar conjuntos de dados extensos, tornam-se ferramentas indispensáveis para prever resultados de pacientes e auxiliar na tomada de decisões em tempo real durante intervenções cardiovasculares²⁴. Exemplos mostram a aplicação prática da IA em contextos processuais, mostrando seu papel na melhor compreensão das condições clínicas do paciente e na adaptação de terapias. Por exemplo, a IA pode desempenhar um papel crucial na definição de patologias-alvo, empregando algoritmos sofisticados para analisar dados médicos e identificar problemas cardiovasculares específicos com alta precisão²⁵.

Essa abordagem direcionada permite intervenções mais precisas e eficientes, melhorando os resultados. Por meio de análise avançada de imagens e processamento de dados em tempo real, a IA, por exemplo, auxilia os cirurgiões a navegar por estruturas anatômicas complexas durante procedimentos cardiovasculares. Tecnologias como a Cydar Medical utilizam algoritmos de IA para aprimorar a tomada de decisões intraoperatórias, fornecendo aos cirurgiões insights e orientações detalhadas para navegação ideal dentro do sistema cardiovascular. Isso não apenas aumenta a precisão geral da intervenção, mas também contribui para uma experiência cirúrgica mais segura e eficiente²⁶.

Porém, o uso de IA em procedimentos cardiovasculares também apresenta desafios éticos e práticos que não podem ser ignorados. Embora tenha grande potencial para melhorar abordagens de tratamento personalizadas, eficientes e preditivas, sua implementação requer consideração cuidadosa de vários fatores. Atualmente, o uso de IA não tem a capacidade de levar em conta certas complexidades inerentes aos procedimentos cardiovasculares, como mudanças na anatomia aorto-iliaca causadas por guias rígidos. Essa limitação ressalta a importância de desenvolver protocolos e diretrizes robustos para garantir sua integração responsável na prática clínica²⁷.

À medida que as tecnologias de IA avançam, há uma necessidade urgente de estruturas regulatórias claras para seu uso em procedimentos cardiovasculares. Considerações éticas sobre consentimento do paciente, privacidade de dados e transparência algorítmica devem ser abordadas para garantir a segurança e a confiança do paciente. Além disso, desafios práticos, como integrar algoritmos de IA em fluxos de trabalho existentes e validar decisões orientadas por IA, exigem processos completos de avaliação e validação. Apesar desses desafios, a adoção de IA em procedimentos

cardiovasculares representa um marco significativo na evolução das práticas médicas no campo²⁷.

Ao aproveitar as capacidades analíticas e previsões da IA, os médicos podem potencialmente otimizar estratégias de tratamento, melhorar os resultados e avançar na compreensão das doenças cardiovasculares. Mas, perceber esses benefícios requer esforços colaborativos entre médicos, pesquisadores, tecnólogos e formuladores de políticas para integrar a IA de forma responsável e ética. O Institute of Electrical and Electronics Engineers (IEEE) está envolvido no enfrentamento dos desafios e no avanço do campo da IA em intervenções cardiovasculares²⁸.

Suas iniciativas correspondem ao desenvolvimento de padrões e diretrizes para o uso responsável de algoritmos de IA em ambientes de saúde, promovendo colaborações interdisciplinares entre profissionais de saúde e especialistas em IA e fomentando discussões sobre considerações éticas de sua implementação. Ao se envolver com organizações como o IEEE, as instituições de saúde podem aproveitar a expertise coletiva para garantir a integração segura e eficaz de tecnologias de IA em procedimentos cardiovasculares, beneficiando o atendimento e os resultados dos pacientes²⁸.

2.4 Procedimentos minimamente invasivos e tecnologias robóticas

O advento de materiais inovadores facilitou o desenvolvimento de instrumentos menores e mais precisos, permitindo procedimentos menos invasivos e com tempos de recuperação acelerados (25, 26). Porém, é importante abordar as limitações associadas à cirurgia robótica, principalmente no contexto de procedimentos vasculares. As tecnologias robóticas ampliaram ainda mais as capacidades das intervenções cardiovasculares, oferecendo maior precisão e destreza aos profissionais de saúde. Ao alavancar a assistência robótica, os procedimentos podem ser realizados com maior precisão, permitindo manobras complexas que antes eram desafiadoras com as abordagens tradicionais^{29,30}.

A integração de técnicas minimamente invasivas e tecnologias robóticas não apenas minimiza o impacto físico nos pacientes, mas também contribui para melhores resultados de procedimentos e segurança para profissionais de saúde^{31,32}. No âmbito dos procedimentos minimamente invasivos, por exemplo, a introdução do sistema cirúrgico da Vinci revolucionou cirurgias como a de revascularização do miocárdio (CABG) e o reparo da válvula mitral. Os braços robóticos do sistema, controlados por um cirurgião, fornecem precisão inigualável na navegação por espaços apertados, aumentando o sucesso geral desses procedimentos³³.

No campo das intervenções cardiovasculares, tecnologias robóticas deram origem a soluções inovadoras, especialmente em procedimentos endovasculares. O desenvolvimento dos atuais sistemas robóticos endovasculares representa um avanço significativo, fornecendo ferramentas avançadas para intervenções precisas e controladas. O sistema de cateter

robótico Hansen Sensei exemplifica a integração de tecnologias robóticas em intervenções baseadas em cateter. Este sistema permite movimentos altamente precisos e controlados durante procedimentos como ablação por cateter para arritmias, reduzindo a margem de erro e melhorando os resultados do paciente³⁴.

Outro exemplo é o sistema robótico CorPath GRX, projetado para uso em procedimentos endovasculares, como intervenções coronárias percutâneas (ICP). Este sistema permite o controle remoto assistido por robótica de fios-guia e cateteres, permitindo movimentos complexos com maior precisão. O CorPath GRX visa aprimorar as capacidades dos cardiologistas intervencionistas durante intervenções endovasculares, levando a melhores resultados para os pacientes³⁵. Da mesma forma, o sistema robótico Magellan oferece assistência robótica avançada na navegação de anatomia vascular complexa durante procedimentos endovasculares. Com seu cateter robótico e controle de fio-guia, o sistema fornece precisão e controle aprimorados, especialmente em territórios vasculares desafiadores. Esta tecnologia exemplifica a evolução contínua dos sistemas robóticos endovasculares, mostrando seu potencial para redefinir o cenário das intervenções cardiovasculares³⁴.

Embora o progresso da robótica endovascular possa ser lento, esses sistemas prometem otimizar ainda mais a precisão do procedimento, minimizar a invasividade e, finalmente, contribuir para avanços no atendimento ao paciente no âmbito das intervenções cardiovasculares. No entanto, é essencial abordar as limitações e os desafios associados à integração de tecnologias robóticas na cirurgia vascular para garantir seu uso seguro e eficaz na prática clínica³¹.

2.5 Impressão 3D e procedimentos cardiovasculares específicos

A aplicação da tecnologia de impressão 3D no campo cardiovascular representa um salto transformador na medicina personalizada e intervenções terapêuticas. Esta tecnologia inovadora permite fabricar com precisão modelos anatômicos específicos do paciente, oferecendo aos clínicos ferramentas para planejamento pré-operatório, educação médica e comunicação com os pacientes³⁶. Porém, é importante reconhecer as limitações e desafios atuais associados à tecnologia de impressão 3D em aplicações cardiovasculares. A bioimpressão, por exemplo, ainda não foi amplamente utilizada na área cardiovascular devido a vários fatores. A tecnologia ainda é limitada principalmente em construções de tecidos projetados com estruturas complexas, hierárquicas e biocompatíveis, incluindo stents, válvulas protéticas e enxertos vasculares adaptados às anatomias individuais do paciente³⁷.

Existem vários desafios que dificultam a transição desses implantes para aplicações clínicas, e a engenharia de tecidos cardíacos continua sendo uma área de pesquisa com vários problemas não resolvidos. Apesar dessas limitações, a principal aplicação da impressão 3D no campo cardiovascular

atualmente está em treinamento e planejamento. Embora a impressão 3D permita a criação de modelos anatômicos que fornecem insights valiosos, vale a pena notar que a maioria dos modelos atuais são estáticos e podem não representar totalmente a natureza dinâmica dos tecidos patológicos ou normais. Mas, à medida que a tecnologia de impressão 3D continua a avançar, sua integração no campo cardiovascular é muito promissora para melhorar os resultados por meio de abordagens personalizadas de medicina de precisão^{36,37}. Além disso, a impressão 3D abriu caminho para a biofabricação, permitindo a geração de construções de tecidos com propriedades biomiméticas para uso potencial na medicina regenerativa³⁸.

2.6 Bioengenharia e medicina regenerativa

A bioengenharia e a medicina regenerativa surgiram como fronteiras dinâmicas no campo cardiovascular, oferecendo estratégias inovadoras para enfrentar os desafios das doenças cardíacas. As soluções de bioengenharia aproveitam uma abordagem multidisciplinar, integrando princípios da engenharia, biologia e ciência dos materiais para projetar e desenvolver terapias cardiovasculares avançadas³⁹. Na medicina regenerativa, o foco está em aproveitar o potencial regenerativo inerente do corpo ou introduzir materiais exógenos para reparar tecidos cardíacos danificados. Terapias com células-tronco, engenharia de tecidos e o desenvolvimento de andaimes biomiméticos estão na vanguarda das intervenções regenerativas⁴⁰.

Essas abordagens visam não apenas restaurar a estrutura e a função do coração, mas também estimular processos naturais de cura. A combinação sinérgica de princípios de bioengenharia e medicina regenerativa promete criar tratamentos de última geração, indo além do gerenciamento de sintomas para abordar as causas raízes das doenças cardiovasculares, abrindo caminho para a regeneração cardíaca e melhores resultados para os pacientes⁴¹.

2.7 Novos materiais

A junção de novos materiais e robótica gerou avanços revolucionários no campo cardiovascular, prometendo soluções inovadoras para diagnóstico, intervenção e cuidados pós-operatórios. O desenvolvimento e a integração de novos materiais, como polímeros biocompatíveis e ligas com memória de forma, oferecem oportunidades para projetar dispositivos cardiovasculares com durabilidade aprimorada e propriedades biomecânicas personalizadas. Esses materiais desempenham um papel relevante na fabricação de stents, enxertos e outros dispositivos implantáveis, garantindo desempenho e biocompatibilidade ideais⁴².

Stents coronários feitos com materiais inovadores, por exemplo, oferecem maior resistência e durabilidade em comparação aos convencionais, reduzindo o risco de complicações no longo prazo. Devido à flexibilidade e resiliência dos polímeros biocompatíveis, essas novas gerações de stents podem se adaptar melhor às variações na anatomia

vascular, fornecendo suporte eficaz e duradouro às artérias coronárias. Entre os mais promissores estão os chamados stents eluidores de genes (GES) e sensores de autorrelato integrados. GES utilizam stents como transportadores para a entrega localizada de genes terapêuticos, superando potencialmente as limitações da terapia genética tradicional. Estudos demonstraram o transporte preciso de genes plasmídeos como GFP e VEGF por meio de stents bioabsorvíveis, oferecendo novas vias terapêuticas para o tratamento de lesões vasculares⁴³.

Válvulas cardíacas artificiais, desenvolvidas com polímeros biocompatíveis avançados, exibem melhor adaptabilidade e maior resistência ao desgaste em comparação aos dispositivos convencionais. Essas características permitem que as válvulas funcionem de forma mais eficiente no longo prazo, reduzindo o risco de deterioração e melhorando a qualidade de vida de pacientes com doenças da válvula cardíaca. Abordagens inovadoras também estão sendo exploradas, podendo levar a válvulas cardíacas bioprotéticas com inflamação e trombose reduzidas, como a utilização de porcos geneticamente modificados sem o antígeno Gal para prevenir a calcificação. Esses porcos, conhecidos como porcos com gene knockout alfa 1, 3-galactosiltransferase (GTKO), podem oferecer soluções promissoras⁴⁴.

Enxertos vasculares e endovasculares feitos de materiais biocompatíveis e duráveis, por sua vez, são importantes para atender à crescente demanda por substituições adequadas em pacientes com doenças cardiovasculares. Pesquisadores fizeram avanços significativos no desenvolvimento de vasos sanguíneos artificiais, gerando avanços significativos na engenharia de tecidos e ciência de materiais^{45,46}.

Buscando similares da complexa estrutura dos vasos sanguíneos naturais, pesquisadores utilizaram técnicas avançadas de fabricação, como eletrofiliação, separação de fases induzida termicamente, microfluídica, formação por estiramento e tecelagem de tecidos. Essas técnicas permitem a criação de estruturas multicamadas que se assemelham muito às artérias nativas, melhorando a funcionalidade e o desempenho dos vasos sanguíneos artificiais. Por exemplo, o uso da impressão 3D permite a produção de estruturas complexas, enquanto o uso de revestimentos de superfície naturais em materiais sintéticos se mostrou promissor na melhoria das propriedades biológicas dos enxertos vasculares⁴⁷.

Os materiais são essenciais para o design e desempenho de vasos sanguíneos artificiais. A combinação ideal de polímeros sintéticos e materiais naturais é essencial para maximizar seus benefícios, incluindo biocompatibilidade, antitrombogenicidade e taxa de permeabilidade a longo prazo. Pesquisadores estão explorando várias abordagens, incluindo a sintetização de novos materiais, a combinação de vários materiais e a alterações das propriedades dos materiais por meio de processos químicos⁴⁸.

Além disso, a incorporação de revestimentos de superfície naturais em materiais sintéticos tem se mostrado promissora na melhoria das

propriedades biológicas dos enxertos vasculares. Apesar do progresso, os vasos sanguíneos artificiais atuais continuam a enfrentar desafios para atingir taxas de permeabilidade a longo prazo. Estratégias de otimização, incluindo modificação genética e tecnologia de exossomos, estão sendo exploradas para melhorar o desempenho e a longevidade desses enxertos. Métodos que promovem a endotelização e controlam a taxa de degradação de materiais degradáveis também estão sob investigação para melhorar a integração do enxerto e a funcionalidade a longo prazo. O futuro do desenvolvimento de vasos sanguíneos artificiais está na integração de células e materiais para construir enxertos funcionais. Técnicas como impressão 3D, cultura dinâmica e enxertos montados em células têm se mostrado promissoras e justificam uma investigação mais aprofundada⁴⁹.

2.8 Redução da exposição à radiação ionizante

Uma consideração importante na evolução das intervenções cardiovasculares é o esforço em reduzir a exposição do paciente e do profissional de saúde à radiação ionizante durante os procedimentos. O uso de tecnologias avançadas de imagem e o aprimoramento das metodologias existentes foram essenciais para atingir esse objetivo. Ao aproveitar modalidades de imagem de última geração, como fluoroscopia e angiografia, os médicos agora podem obter visualizações de alta qualidade e em tempo real do sistema cardiovascular com doses de radiação significativamente reduzidas^{50,51}. A integração de novas técnicas de blindagem e protocolos de redução de radiação também desempenhou um papel fundamental na redução do tempo de exposição. A blindagem de chumbo e os sistemas avançados de colimação, combinados com protocolos de imagem otimizados, contribuem para uma administração mais focada e controlada de radiação durante os procedimentos⁵².

Essas inovações não apenas protegem a saúde dos pacientes e dos profissionais de saúde, mas também se alinham com iniciativas mais amplas para aumentar a segurança e a sustentabilidade das intervenções cardiovasculares. Para melhorar a implementação eficaz dessas técnicas, programas de treinamento e simulação são necessários. Educar profissionais de saúde sobre o uso adequado de tecnologias de redução de radiação e garantir proficiência em métodos alternativos de imagem por meio de simulação pode melhorar significativamente as medidas de segurança e otimizar o atendimento ao paciente no campo de intervenções cardiovasculares^{53,54}.

Além de técnicas tradicionais como fluoroscopia e angiografia, alternativas promissoras surgiram para reduzir a exposição à radiação durante procedimentos endovasculares. Essas alternativas oferecem modalidades avançadas de imagem que oferecem orientação precisa e detalhada durante os procedimentos, ao mesmo tempo em que garantem menor exposição à radiação ionizante. Uma dessas alternativas é o ultrassom intravascular (IVUS), uma técnica que usa ultrassom para obter imagens de

alta resolução de estruturas vasculares de dentro dos vasos sanguíneos. O IVUS fornece uma visão detalhada das paredes vasculares e placas ateroscleróticas, permitindo uma avaliação preciso do estado da patologia e orientem os procedimentos com mais segurança^{55,56}.

Outra alternativa promissora é a angiografia por ressonância magnética (ARM), que usa campos magnéticos e ondas de rádio para gerar imagens detalhadas dos vasos sanguíneos sem o uso de radiação ionizante⁵⁷. A ARM fornece uma visualização clara das estruturas vasculares e permite uma avaliação precisa do fluxo sanguíneo, contribuindo para o planejamento e a execução segura de procedimentos endovasculares. A tecnologia Fiber Optic RealShape (FORS) é outra alternativa inovadora para reduzir a exposição à radiação durante procedimentos cardiovasculares. A tecnologia usa fibra óptica para gerar imagens tridimensionais de estruturas vasculares, permitindo que os cirurgiões visualizem a morfologia e a posição dos vasos em tempo real sem o uso de raios X ionizantes. A abordagem FORS oferece orientação precisa e detalhada durante os procedimentos, minimizando o risco de exposição à radiação para pacientes e profissionais de saúde⁵⁸.

3. ATENDIMENTO CADA VEZ MAIS PERSONALIZADO

Outro aspecto significativo do design da cardiologia intervencionista está na área de diagnósticos que, devido aos avanços nas tecnologias de saúde digital, está migrando para técnicas não invasivas que não são apenas mais seguras, mas também fornecem resultados mais precisos e oportunos. Ferramentas de diagnóstico alimentadas por IA podem analisar uma variedade de dados de exames de sangue, diagnósticos de imagem e dados biométricos em tempo real para fornecer uma imagem abrangente do estado de saúde de um indivíduo⁵⁹. Soenksen et al⁶⁰, por exemplo, propuseram uma estrutura holística de IA na medicina projetada para abordar tarefas clínicas e operacionais usando incorporações geradas por IA derivadas de informações multimodais do paciente. Isso inclui dados tabulares, informações de prontuários de pacientes de séries temporais, relatórios médicos e dados de imagem.

O campo terapêutico da cardiologia também está passando por uma mudança de paradigma com a integração de tecnologias de saúde digital. A abordagem tradicional de tratamento único está sendo substituída por uma estratégia mais personalizada. Com o monitoramento contínuo da saúde, os planos de tratamento podem ser ajustados em tempo real com base na resposta do paciente, maximizando assim os benefícios terapêuticos e minimizando os efeitos adversos. Além das tecnologias disponíveis, outros conceitos tecnológicos contribuem para o desenvolvimento da cardiologia intervencionista⁵⁹.

3.1 Digitalômica

É definida como um conceito interdisciplinar inovador que combina análises ômicas interdisciplinares – como genômica, proteômica, radiômica e metabolômica –, em que dados ativos, passivos, de imagem de ultrassom e radiologia e genômicos, além de registros eletrônicos de saúde, dados laboratoriais e biológicos e dados físicos de dados pessoais de saúde, são sintetizados para entender de forma abrangente e completa o histórico e os riscos personalizados do paciente. A digitalômica aborda limitações em dados genômicos usando dispositivos digitais e biossensores para coleta contínua de dados, permitindo uma captura dinâmica de dados biomédicos, diferentemente dos dados tradicionais de ponto único registrados em ambientes de saúde⁶¹.

Tanto para pacientes existentes quanto indivíduos saudáveis, os wearables podem fornecer uma fonte contínua de dados biométricos, facilitando a correlação e a compatibilidade efetivas com dados de check-up de saúde, respectivamente. Esses dados podem ajudar a estabelecer parâmetros biométricos normais, intervalos de desvio permitidos e rastrear flutuações de condições ambientais, levando a diagnósticos e intervenções mais precisos. O Project Baseline Health Study, do Google, e o UK Biobank são exemplos dessas iniciativas^{62,63}.

Shen et al⁶¹ desenvolveram uma estratégia de microamostragem multiômica frequente e densa, juntamente com dados biométricos de dispositivos vestíveis para traçar o perfil de mudanças na saúde associadas ao estilo de vida. Esta estrutura analítica inovadora, dinâmica e abrangente tem o potencial de preencher as lacunas das atuais informações fisiológicas, biológicas e clínicas intermitentes. A incorporação de dados biométricos da vida diária na estrutura acadêmica ajuda a superar as limitações dos dados médicos existentes e da análise ômica centrada no genoma. Esta integração aprofunda a compreensão biológica, oferece novos insights sobre valores e intervalos humanos normais, esclarece conceitos e mecanismos de doenças e oferece suporte a agrupamentos precisos para medicina de precisão e modelos de pacientes estendidos para medicina de precisão.

Ferramentas de avaliação e diagnóstico baseadas em IA estão aprimorando o potencial de rastrear descobertas com alta precisão, auxiliando o diagnóstico precoce e suporte, independentemente da localização do paciente ou ambiente de saúde. Este avanço não só permite a detecção e intervenção precoce de doenças, aumentando assim a taxa de sucesso do diagnóstico e tratamento, mas também supera as restrições geográficas e a escassez de recursos de saúde. Como resultado, o acesso à saúde melhora, tornando o diagnóstico viável mesmo em áreas remotas e carentes de assistência médica. Essas abordagens estão mudando de um reconhecimento de padrão tradicional de uma anormalidade e uma descoberta para uma avaliação expandida usando os recursos de processamento de dados da IA⁶⁴.

A IA, por exemplo, se destaca na análise de grandes quantidades de dados em planos vetoriais multidimensionais, permitindo identificar certos

padrões ou correlações e oferecendo o potencial de realizar uma estratificação totalmente diferente da classificação tradicional de doenças. Espera-se que esse desenvolvimento estimule as abordagens médicas mais personalizadas. Ao estratificar os pacientes com base nas características, dados de exames e dados ômicos, é possível desenvolver modelos humanos artificiais precisos, que forneçam planos de tratamento ou terapias ideais para cada paciente. Isso vai além de uma base de fator único, potencialmente vinculando-se a uma abordagem de medicina de precisão altamente avançada⁶⁵.

Neste cenário, as características únicas de cada paciente são resumidas em alguns modelos conhecidos como “gêmeo digital”, resultando em estratégias de tratamento mais direcionadas e eficazes. Para pacientes com cardiomiopatia arritmogênica, por exemplo, um modelo de gêmeo digital foi criado para prever a progressão do dano miocárdico com base em dados ecocardiográficos longitudinais⁶⁶. Este modelo foi validado para demonstrar mudanças regionais progressivas na contratilidade miocárdica, complacência e atraso de ativação em pacientes com cardiomiopatia arritmogênica, independentemente da idade de início⁶⁷.

3.2 Intervenção digital

Trata-se de uma abordagem que busca individualizar e otimizar intervenções a partir de um modelo de paciente baseado em digitalômica, com rastreamento oportuno de pacientes recebendo intervenção otimizada. Ele aproveita o poder da tecnologia de saúde digital e IA para revolucionar o atendimento. A intervenção digital aproveita o poder dos dados e as ferramentas digitais para prever, prevenir, gerenciar e tratar doenças. Esta abordagem é especialmente influente em cardiologia, onde as intervenções podem melhorar a prevenção, o diagnóstico e a terapêutica⁶⁵.

3.3 Intervenções personalizadas por meio da saúde digital

Registros médicos eletrônicos (EMR), análise de genoma e proteoma, juntamente com dispositivos vestíveis, estão contribuindo para uma vasta quantidade de dados capazes de revolucionar a assistência médica. As alternativas para estratégias de tratamento otimizadas não param apenas em variações crescentes iniciais. Com dados coletados ao longo do tempo de dispositivos, é possível implementar um sistema de circuito fechado que otimiza o tratamento, oferecendo vários padrões de tratamento ajustados. Essa quantidade de dados permite estratificar os pacientes com base em vários parâmetros de saúde⁶⁸.

A composição genômica, o estilo de vida e outros fatores de saúde individuais podem influenciar significativamente como elas respondem ao tratamento. Ao considerar esses fatores, é possível personalizar estratégias de tratamento para cada paciente, melhorando a eficácia do tratamento e potencialmente reduzindo os efeitos colaterais. É importante notar que a eficácia dessa abordagem não é sobre verificar a validade do ajuste

individual, mas sobre questionar o resultado desse design de tratamento como um todo. Por meio dessa abordagem, pode-se validar se o ajuste apropriado pode ser alcançado⁶⁸.

O monitoramento contínuo dos níveis de açúcar no sangue e a implementação de um sistema de circuito fechado para dosagem de insulina, por exemplo, já demonstraram uma redução nos níveis de hemoglobina glicada A1c. Observar flutuações em vários parâmetros permitirá, futuramente, ajustar e otimizar de forma mais detalhada. Quando o sistema de circuito fechado é aplicado em intervenções de cardiologia, dispositivos de monitoramento contínuo e sistemas de administração terapêutica trabalham em conjunto, acionados por algoritmos inteligentes⁶⁹.

No gerenciamento de insuficiência cardíaca, por exemplo, um sistema de circuito fechado pode consistir em um dispositivo vestível que monitora continuamente parâmetros-chave, como frequência cardíaca, pressão arterial e nível de atividade. Ele alimenta um algoritmo acionado por IA que detecta quaisquer desvios da norma, sinalizando deterioração potencial. O sistema pode então responder ajustando a dosagem de medicação do paciente ou enviando alertas ao paciente e seu provedor de saúde, facilitando a intervenção imediata. O impacto dos sistemas de circuito fechado no campo médico é profundo⁷⁰.

Esses sistemas não só permitem o planejamento do tratamento com base na estratificação do paciente, mas também ajustes individuais em tempo real, resultando em um padrão infinito de intervenções terapêuticas otimizadas. Isso melhoraria os resultados e reduziria as hospitalizações. Além disso, eles capacitam os pacientes, fornecem insights acionáveis sobre seu estado de saúde e permitem que eles assumam um papel ativo em seus próprios cuidados^{69,70}.

3.4 Terapêutica digital

Software de dispositivo regulamentado, voltado para o tratamento de doenças, a terapêutica digital (DTx) oferece uma nova abordagem para a assistência médica após intervenções cirúrgicas e de medicina interna. Uma característica fundamental da DTx é o envolvimento ativo dos pacientes, exigindo mudança de comportamento. Isso requer a incorporação de design de aplicativo, princípios de terapia cognitivo-comportamental e gamificação para manter o envolvimento do usuário. Uma abordagem tão abrangente exige colaboração em diversos campos e um ambiente de suporte para essas interações. Além disso, a DTx exige uma mudança na mentalidade dos provedores de assistência médica⁷⁰.

Ao contrário das prescrições tradicionais, nas quais os pacientes são os únicos responsáveis pela adesão à medicação, a DTx exige que os provedores de assistência médica auxiliem ativamente os pacientes durante toda a sua jornada de tratamento. Aproveitando dados digitais, os provedores de assistência médica e os pacientes contribuem conjuntamente para a terapia, promovendo um ambiente de tratamento colaborativo. A DTx também

contribui para promover a medicina personalizada, combinando correção médica, design envolvente e suporte contínuo. Ela pode remodelar as metodologias de tratamento e melhorar os resultados dos pacientes, mudando o cenário da assistência médica^{70,71}.

3.5 IA e telessaúde

Os métodos tradicionais de diagnóstico, especialmente exames físicos e técnicas de imagem, dependem das habilidades individuais dos provedores de assistência médica. Isso tornou desafiador fornecer o mesmo nível de assistência médica a todos e em todos os lugares. Porém, as técnicas de diagnóstico automático baseadas em IA estão superando essas limitações, oferecendo a oportunidade para qualquer pessoa receber o mesmo nível de assistência médica em qualquer lugar⁷³. Por exemplo, os avanços em aplicações de IA em campos como radiologia e ecocardiografia abriram caminho para assistência médica padronizada e de alta qualidade⁷⁴.

A automação dessas tarefas e o avanço da telessaúde permitiram que os provedores de assistência médica economizassem tempo tradicionalmente gasto nessas tarefas. Isso permite que eles mudem para tarefas recentes ou humanísticas, como comunicação de risco com pacientes, explicação de condições e tarefas baseadas em empatia. Além disso, a telessaúde permite que os pacientes consultem os provedores de assistência médica remotamente, independentemente de sua localização. A otimização diligente dos resultados terapêuticos individuais não apenas confere benefícios pessoais à saúde, mas também gera um impacto considerável no bem-estar social, manifestando um equilíbrio harmonioso entre a prestação eficaz de assistência médica e a eficiência econômica⁷⁵.

REFERÊNCIAS

1. Gruentzig AR, Senning A, Siegenthaler WE. Nonoperative dilatation of coronary-artery stenosis: percutaneous transluminal coronary angioplasty. *N Engl J Med.* 1979;301(2):61-68.
2. Serruys PW, de Jaegere P, Kiemeneij F, et al. A comparison of balloon-expandable-stent implantation with balloon angioplasty in patients with coronary artery disease. *N Engl J Med.* 1994;331(8):489-495.
3. Stone GW, Moses JW, Ellis SG, et al. Safety and efficacy of sirolimus- and paclitaxel-eluting coronary stents. *N Engl J Med.* 2007;356(10):998-1008.
4. Smith CR, Leon MB, Mack MJ, et al. Transcatheter versus surgical aortic-valve replacement in high-risk patients. *N Engl J Med.* 2011;364(23):2187-2198.

5. Feldman T, Foster E, Glower DD, et al. Percutaneous repair or surgery for mitral regurgitation. *N Engl J Med*. 2011;364(15):1395-1406.
6. Kotronias RA, Kwok CS, George S, et al. Robotically-assisted percutaneous coronary intervention: a systematic review and meta-analysis. *EuroIntervention*. 2020;16(7):527-534.
7. Chahine J, Mascarenhas L, George SA, Bartos J, Yannopoulos D, Raveendran G, et al. Effects of a mixed-reality headset on procedural outcomes in the cardiac catheterization laboratory. *Cardiovasc Revascularization Med*. 2022;45:3-8.
8. Bloom D, Catherall D, Miller N, Southworth MK, Glatz AC, Silva JR, et al. Use of a mixed reality system for navigational mapping during cardiac electrophysiological testing does not prolong case duration: a subanalysis from the cardiac augmented reality study. *Cardiovasc Digit Health J*. 2023;4:111-7.
9. Avari Silva JN, Southworth MK, Blume WM, Andrews C, Van Hare GF, Dalal AS, et al. First-in-human use of a mixed reality display during cardiac ablation procedures. *JACC Clin Electrophysiol*. 2020;6:1023-5.
10. Chahine J, Mascarenhas L, George SA, Bartos J, Yannopoulos D, Raveendran G, et al. Effects of a mixed-reality headset on procedural outcomes in the cardiac catheterization laboratory. *Cardiovasc Revascularization Med*. 2022;45:3-8.
11. Holland MI, Pop SR, John NW. VR Cardiovascular blood simulation as decision support for the future cyber hospital. In: *Proceedings of the 2017 International Conference on Cyberworlds (CW)*; 2017 Sep 20-22; Chester, UK. p. 233-6.
12. Franson D, Dupuis A, Gulani V, Griswold M, Seiberlich N. A system for real-time, online mixed-reality visualization of cardiac magnetic resonance images. *J Imaging*. 2021;7(12):274.
13. Pasquali M, Fusini L, Italiano G, Maltagliati A, Tamborini G, Penso M, et al. Feasibility study of a mixed reality tool for real 3D visualization and planning of left atrial appendage occlusion. *J Cardiovasc Comput Tomogr*. 2022;16:460-2.
14. Alonso-Felipe M, Aguiar-Pérez JM, Pérez-Juárez MÁ, Baladrón C, Peral-Oliveira J, Amat-Santos IJ. Application of mixed reality to ultrasound-guided femoral arterial cannulation during real-time practice in cardiac interventions. *J Healthc Inform Res*. 2023;7:527-41.

15. Salavitar A, Zampi JD, Thomas C, Zanaboni D, Les A, Lowery R, et al. Augmented reality visualization of 3D rotational angiography in congenital heart disease: a comparative study to standard computer visualization. *Pediatr Cardiol*. 2023.
16. Prieto-Avalos G, Cruz-Ramos NA, Alor-Hernández G, Sánchez-Cervantes JL, Rodríguez-Mazahua L, Guarneros-Nolasco LR. Wearable devices for physical monitoring of heart: a review. *Biosensors (Basel)*. 2022;12(5):292.
17. Guk K, Han G, Lim J, Jeong K, Kang T, Lim EK, et al. Evolution of wearable devices with real-time disease monitoring for personalized healthcare. *Nanomaterials (Basel)*. 2019;9(6):813.
18. Haleem A, Javaid M, Singh RP, Suman R. Telemedicine for healthcare: capabilities, features, barriers, and applications. *Sens Int*. 2021;2:100117.
19. Aritürk C, Açıl M, Ulugöl H, Ustalar Özgen ZS, Ökten EM, Dağdelen S, et al. Is the Nexfin finger cuff method for cardiac output measurement reliable during coronary artery bypass grafting? A prospective comparison with the echocardiography and FloTrac/vigileo methods. *Turk J Med Sci*. 2016;46:291–5.
20. Biais M, Vidil L, Rouillet S, Masson F, Quinart A, Revel P, et al. Continuous noninvasive arterial pressure measurement: evaluation of CNAPTM device during vascular surgery. *Ann Fr Anesth Reanim*. 2010;29(7–8):530–5.
21. Stenglova A, Benes J. Continuous non-invasive arterial pressure assessment during surgery to improve outcome. *Front Med*. 2017;4:202.
22. Fischer MO, Coucoravas J, Truong J, Zhu L, Gérard JL, Hanouz JL, et al. Assessment of changes in cardiac index and fluid responsiveness: a comparison of Nexfin and transpulmonary thermodilution. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2013;57(6):704–12.
23. Weiss E, Gayat E, Dumans-Nizard V, Le Guen M, Fischler M. Use of the NexfinTM device to detect acute arterial pressure variations during anaesthesia induction. *Br J Anaesth*. 2014;113(1):52–60.
24. Jonas R, Earls J, Marques H, Chang HJ, Choi JH, Doh JH, et al. Relationship of age, atherosclerosis and angiographic stenosis using artificial intelligence. *Open Heart*. 2021;8(2):e001832.

25. Gala D, Behl H, Shah M, Makaryus AN. The role of artificial intelligence in improving patient outcomes and future of healthcare delivery in cardiology: a narrative review of the literature. *Healthcare*. 2024;12(4):481.
26. Bailey CJ, Edwards JB, Giarelli M, Zwiebel B, Grundy L, Shames M. Cloud-based fusion imaging improves operative metrics during fenestrated endovascular aneurysm repair. *J Vasc Surg*. 2023;77(2):366–73.
27. Cobiañchi L, Verde JM, Loftus TJ, Piccolo D, Dal Mas F, Mascagni P, et al. Artificial intelligence and surgery: ethical dilemmas and open issues. *J Am Coll Surg*. 2022;235(2):268–75.
28. Gala D, Behl H, Shah M, Makaryus AN. The role of artificial intelligence in improving patient outcomes and future of healthcare delivery in cardiology: a narrative review of the literature. *Healthcare*. 2024;12(4):481.
29. Kappetein AP, Head SJ, G  n  reux P, Piazza N, van Mieghem NM, Blackstone EH, et al. Updated standardized endpoint definitions for transcatheter aortic valve implantation: the valve academic research consortium-2 consensus document. *Eur Heart J*. 2012;33(19):2403–18.
30. Thourani VH, Kodali S, Makkar RR, Herrmann HC, Williams M, Babaliaros V, et al. Transcatheter aortic valve replacement versus surgical valve replacement in intermediate-risk patients: a propensity score analysis. *Lancet*. 2016;387(10034):2218–25.
31. Chakravarti J, Rao SV. Robotic assisted percutaneous coronary intervention: hype or hope? *J Am Heart Assoc*. 2019;8(13):e012743.
32. Lemos PA, Franken M, Mariani J, Pitta FG, Oliveira FA, Cunha-Lima G, et al. Use of robotic assistance to reduce proximity and air-sharing during percutaneous cardiovascular intervention. *Future Cardiol*. 2021;17(5):865–73.
33. Cerny S, Oosterlinck W, Onan B, Singh S, Segers P, Bolcal C, et al. Robotic cardiac surgery in Europe: status 2020. *Front Cardiovasc Med*. 2022;8:827515.
34. Najafi G, Kreiser K, Abdelaziz MEMK, Hamady MS. Current state of robotics in interventional radiology. *Cardiovasc Intervent Radiol*. 2023;46(5):549–61.
35. H  ner JD, R  ber L, Moro C, Losdat S, Windecker S. Robotic-assisted percutaneous coronary intervention: experience in Switzerland. *Front Cardiovasc Med*. 2023;10:1294930.

36. Giannopoulos AA, Mitsouras D, Yoo SJ, Liu PP, Chatzizisis YS, Rybicki FJ. Applications of 3D printing in cardiovascular diseases. *Nat Rev Cardiol*. 2016;13(12):701–18.
37. Bartel T, Rivard A, Jimenez A, Mestres CA, Müller S. Medical three-dimensional printing opens up new opportunities in cardiology and cardiac surgery. *Eur Heart J*. 2018;39(15):1246–54.
38. Liu N, Ye X, Yao B, Zhao M, Wu P, Liu G, et al. Advances in 3D bioprinting technology for cardiac tissue engineering and regeneration. *Bioact Mater*. 2021;6(5):1388–401.
39. Chingale M, Zhu D, Cheng K, Huang K. Bioengineering technologies for cardiac regenerative medicine. *Front Bioeng Biotechnol*. 2021;9:681705.
40. Augustine R, Dan P, Hasan A, Khalaf IM, Prasad P, Ghosal K, et al. Stem cell-based approaches in cardiac tissue engineering: controlling the microenvironment for autologous cells. *Biomed Pharmacother*. 2021;138:111425.
41. Häneke T, Sahara M. Progress in bioengineering strategies for heart regenerative medicine. *Int J Mol Sci*. 2022;23(7):3482.
42. Toh HW, Toong DWY, Ng JCK, Ow V, Lu S, Tan LP, et al. Polymer blends and polymer composites for cardiovascular implants. *Eur Polym J*. 2021;146:110249.
43. Patel S, Patel KB, Patel Z, Konat A, Patel A, Doshi JS, et al. Evolving coronary stent technologies - A glimpse into the future. *Cureus*. 2023;15(3):e35651.
44. Kumar T, Singh A, Thakre S, Acharya S, Shukla S, Kumar S. Scientific evolution of artificial heart valves: a narrative review. *Cureus*. 2023;15(7):e42131.
45. Fang S, Ellman DG, Andersen DC. Review: tissue engineering of small-diameter vascular grafts and their in vivo evaluation in large animals and humans. *Cells*. 2021;10(3):713.
46. De Donato G, Pasqui E, Panzano C, Brancaccio B, Grottola G, Galzerano G, et al. The polymer-based technology in the endovascular treatment of abdominal aortic aneurysms. *Polymers (Basel)*. 2021;13(8):1196.

47. Lee H, Jang TS, Han G, Kim HW, Jung HD. Freeform 3D printing of vascularized tissues: challenges and strategies. *J Tissue Eng.* 2021;12:204173142110572.
48. Reddy MSB, Ponnammam D, Choudhary R, Sadasivuni KK. A comparative review of natural and synthetic biopolymer composite scaffolds. *Polymers (Basel).* 2021;13(7):1105.
49. Tan W, Boodagh P, Selvakumar PP, Keyser S. Strategies to counteract adverse remodeling of vascular graft: a 3D view of current graft innovations. *Front Bioeng Biotechnol.* 2023;10:1097334.
50. Vento V, Soler R, Fabre D, Gavit L, Majus E, Brenot P, et al. Optimizing imaging and reducing radiation exposure during complex aortic endovascular procedures. *J Cardiovasc Surg (Torino).* 2019;60(1):41–53.
51. Keshavarz-Motamed Z, Del Alamo JC, Bluestein D, Edelman ER, Wentzel JJ. Editorial: novel methods to advance diagnostic and treatment value of medical imaging for cardiovascular disease. *Front Bioeng Biotechnol.* 2022;10:987326.
52. Dixon SR, Rabah M, Emerson S, Schultz C, Madder RD. A novel catheterization laboratory radiation shielding system: results of pre-clinical testing. *Cardiovasc Revasc Med.* 2022;36:51–5.
53. Vento V, Cercenelli L, Mascoli C, Gallitto E, Ancetti S, Faggioli G, et al. The role of simulation in boosting the learning curve in EVAR procedures. *J Surg Educ.* 2018;75(2):534–40.
54. Debucquois A, Vento V, Neumann N, Mertz L, Lejay A, Rouby AF, et al. X-ray exposure time in dedicated academic simulation programs is realistic to patient procedures. *EJVES Vasc Forum.* 2022;55:5–8.
55. Mukherjee D, White CJ. Role of IVUS imaging during arterial and venous lower extremity interventions. *JACC Cardiovasc Interv.* 2022;15(15):1579–81.
56. Cho H, Kang SJ, Min HS, Lee JG, Kim WJ, Kang SH, et al. Intravascular ultrasound-based deep learning for plaque characterization in coronary artery disease. *Atherosclerosis.* 2021;324:69–75.
57. Abdelaziz MEMK, Tian L, Hamady M, Yang GZ, Temelkuran B. X-ray to MR: the progress of flexible instruments for endovascular navigation. *Prog Biomed Eng.* 2021;3(3):032004.

58. Modarai B, Haulon S, Ainsbury E, Böckler D, Vano-Carruana E, Dawson J, et al. Editor's choice – European Society for Vascular Surgery (ESVS) 2023 clinical practice guidelines on radiation safety. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2023;65(2):171–222.
59. Huang J-D, Wang J, Ramsey E, Leavey G, Chico TJA, Condell J. Applying artificial intelligence to wearable sensor data to diagnose and predict cardiovascular disease: a review. *Sensors (Basel)* 2022;22:8002.
60. Soenksen L, Ma Y, Zeng C, Boussioux L, Villalobos Carballo K, et al. Integrated multimodal artificial intelligence framework for healthcare applications. *NPJ Digit Med* 2022;5:149.
61. Shen X, Kellogg R, Panyard DJ, Bararpour N, Castillo KE, Lee-McMullen B, et al. Multiomics microsampling for the profiling of lifestyle-associated changes in health. *Nat Biomed Eng* 2023.
62. Arges K, Assimes T, Bajaj V, Balu S, Bashir MR, Beskow L, et al. The Project Baseline Health Study: a step towards a broader mission to map human health. *NPJ Digit Med* 2020;3:84.
63. Strain T, Wijndaele K, Dempsey PC, Sharp SJ, Pearce M, Jeon J, et al. Wearable-device measured physical activity and future health risk. *Nat Med* 2020;26:1385–91.
64. Taniguchi H, Takata T, Takechi M, Furukawa A, Iwasawa J, Kawamura A, et al. Explainable artificial intelligence model for diagnosis of atrial fibrillation using Holter electrocardiogram waveforms. *Int Heart J* 2021;62:534–9.
65. Kagiya N, Shrestha S, Farjo PD, Sengupta PP. Artificial intelligence: practical primer for clinical research in cardiovascular disease. *J Am Heart Assoc* 2019;8: e012788.
66. van Osta N, Kirkels FP, van Loon T, Koopsen T, Lyon A, Meiburg R, et al. Uncertainty quantification of regional cardiac tissue properties in arrhythmogenic cardiomyopathy using adaptive multiple importance sampling. *Front Physiol* 2021;12:738926.
67. Kirkels FP, van Osta N, Rootwelt-Norberg C, Chivulescu M, van Loon T, Aabel EW, et al. Monitoring of myocardial involvement in early arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy across the age spectrum. *J Am Coll Cardiol* 2023;82:785–97.
68. Dinh-Le C, Chuang R, Chokshi S, Mann D. Wearable health technology and electronic health record integration: scoping review and future directions. *JMIR Mhealth Uhealth* 2019;7:e12861.

69. Ware J, Allen JM, Boughton CK, Wilinska ME, Hartnell S, Thankamony A, et al. Randomized trial of closed-loop control in very young children with type 1 diabetes. *N Engl J Med* 2022;386:209–19.
70. Ottaviani MM, Vallone F, Micera S, Recchia FA. Closed-loop vagus nerve stimulation for the treatment of cardiovascular diseases: state of the art and future directions. *Front Cardiovasc Med* 2022;9:866957.
71. Nomura A. Digital health, digital medicine, and digital therapeutics in cardiology: current evidence and future perspective in Japan. *Hypertens Res* 2023;46:2126–34.
72. Kario K, Nomura A, Harada N, Okura A, Nakagawa K, Tanigawa T, et al. Efficacy of a digital therapeutics system in the management of essential hypertension: the HERB-DH1 pivotal trial. *Eur Heart J* 2021;42:4111–22.
73. Rodriguez JA, Shachar C, Bates DW. Digital inclusion as health care – supporting health care equity with digital-infrastructure initiatives. *N Engl J Med* 2022;386:1101–3.
74. Dey D, Slomka PJ, Leeson P, Comaniciu D, Shrestha S, Sengupta PP, et al. Artificial intelligence in cardiovascular imaging: JACC state-of-the-art review. *J Am Coll Cardiol* 2019;73:1317–35.

CAPÍTULO 5

AVANÇOS NO TRATAMENTO PELA MEDICINA DE PRECISÃO EM CARDIOLOGIA: PERSPECTIVAS PARA A PRÁTICA CLÍNICA

Cinthia Helena da Matta Fernandez

RESUMO

A medicina de precisão tem promovido avanços significativos na cardiologia, redefinindo o cuidado cardiovascular por meio de abordagens terapêuticas individualizadas, baseadas no perfil genético, molecular e ambiental de cada paciente. Tradicionalmente, a prática cardiológica era guiada por diretrizes generalistas, desenvolvidas a partir de ensaios clínicos em populações heterogêneas. Contudo, a variabilidade genética e as diferenças individuais na resposta terapêutica evidenciaram as limitações desse modelo, abrindo espaço para uma prática mais personalizada e eficiente. Um exemplo concreto da aplicação da medicina de precisão é a farmacogenética na anticoagulação oral. Estudos demonstram que variantes nos genes *CYP2C9* e *VKORC1* influenciam significativamente a resposta à varfarina, possibilitando ajustes individualizados de dose. Esse conhecimento tem sido incorporado a algoritmos clínicos, reduzindo complicações hemorrágicas e trombóticas. Situação semelhante ocorre com o clopidogrel, onde variantes no *CYP2C19* impactam sua eficácia, direcionando a escolha para terapias alternativas em pacientes com metabolismo lento. Além da farmacogenética, a utilização de biomarcadores moleculares específicos, como troponinas ultrasensíveis, BNP, ST2 e galectina-3, proporciona não apenas diagnósticos mais precoces, mas também estratificação de risco e monitoramento terapêutico personalizado, sobretudo em pacientes com insuficiência cardíaca e síndromes coronarianas agudas. A integração de dados genômicos, clínicos e de imagem, impulsionada por inteligência artificial e aprendizado de máquina, representa outra fronteira relevante. Modelos preditivos baseados em big data permitem a identificação precoce de indivíduos de alto risco, além de orientar condutas terapêuticas individualizadas, considerando o contexto genético e fenotípico de cada paciente. Dispositivos vestíveis e registros eletrônicos robustos enriquecem essa abordagem, permitindo monitoramento contínuo e intervenções precoces. Apesar do grande potencial, a implementação plena da medicina de precisão na prática cardiológica ainda enfrenta desafios, como a necessidade de capacitação profissional, padronização de protocolos e custos associados às análises genômicas. No entanto, a tendência é que

essas barreiras sejam progressivamente superadas, consolidando uma cardiologia cada vez mais personalizada, preditiva e preventiva, com foco em melhorar desfechos clínicos e otimizar a alocação de recursos no cuidado cardiovascular.

Palavras-chave: Medicina de precisão. Cardiologia. Farmacogenética. Biomarcadores. Prevenção de doenças.

1. CONCEITO DE MEDICINA DE PRECISÃO

Medicina de precisão é um termo popular, embora mal definido, na literatura acadêmica e de saúde geral. É frequentemente usado como sinônimo de medicina direcionada, estratificada, individualizada e personalizada. Medicina personalizada talvez seja o mais ambíguo desses termos, às vezes usado para descrever medicina holística ou integrativa e em outras para descrever MP para capturar conceitos relacionados às crenças, atitudes e preferências de um indivíduo em relação à assistência médica². Segundo a US National Academy of Sciences, medicina de precisão corresponde ao uso de dados genômicos, epigenômicos, de exposição e outros para definir padrões individuais de doença, potencialmente levando a um melhor tratamento individual³.

O objetivo da medicina de precisão é otimizar o cuidado dos pacientes. Por meio da triagem e vigilância com base em melhor estratificação de risco, reconhecimento precoce da doença, diagnóstico molecularmente definido e mais preciso, o tratamento mais eficaz para aquele indivíduo pode ser administrado no melhor momento para obter o melhor resultado².

O crescimento e a diversidade de publicações e iniciativas de medicina de precisão nos últimos anos foram impulsionados pelos avanços em duas tecnologias: a biologia molecular, especialmente a redução de custos e a expansão do uso do sequenciamento genômico, e os avanços em abordagens computacionais para análise de big data. As chamadas tecnologias ômicas, como o sequenciamento do genoma completo (WGS), geram grandes quantidades de dados, e o uso de registros eletrônicos de saúde (EHRs), assim como dispositivos de monitoramento vestíveis, fornecem uma fonte adicional de dados biomédicos ricos^{2,4}.

Iniciativas de medicina de precisão conduzidas por governos mundiais, como o programa de pesquisa *All of Us* nos Estados Unidos e em toda a União Europeia, mais amplamente, têm sido focadas na genômica^{5,6}. Estima-se que até ao final de 2025, 52 milhões de genomas terão sido sequenciados em todo o mundo, a maioria dos quais na América do Norte e Europa, com 40,5 milhões, assim como iniciativas de sequenciação genômica na Ásia e as relativamente poucas na África, com 42 mil⁷. Esses avanços deram impulso a muitas inovações na medicina de precisão e à promessa de que a medicina de precisão gerará, futuramente, uma grande mudança de paradigma na saúde².

2. UM PANORAMA DA CARDIOLOGIA

Nos últimos 50 anos, o progresso em direção à erradicação da doença cardiovascular (DCV) foi alcançado por meio da adoção de mudanças no estilo de vida, incluindo intervenções alimentares, de tabaco e exercícios, bem como terapias baseadas em evidências que visam modificar um fenótipo cardiovascular ou de risco reconhecível e comumente compartilhado. Apesar do sucesso dessa abordagem, as questões relacionadas à prevenção e cura das DCVs têm sido elusivas, possivelmente devido à fenotipagem profunda imprecisa de indivíduos, necessária para caracterizar subgrupos da doença. A magnitude do problema continua considerável. Atualmente, 92,1 milhões de adultos (>1 em 3) nos Estados Unidos foram diagnosticados com DCV, com uma projeção de que até 2030, pelo menos 44% da população adulta terá esse diagnóstico⁸.

Embora as taxas de mortalidade atribuíveis a DCVs tenham diminuído cerca de 25%, de 2004 a 2014, somente nos Estados Unidos, elas continuam sendo a principal causa de morte mundial, respondendo por quase 32% de todas as mortes globais, com a expectativa de que esse número supere 23,6 milhões de mortes anualmente até 2030^{9,10}. A contribuição das comorbidades concomitantes e fatores de risco tradicionais – como hiperlipidemia, hipertensão, diabetes mellitus, síndrome metabólica, doença renal crônica –, hábitos pouco saudáveis (tabagismo e uso de tabaco, inatividade física, nutrição, sobrepeso e obesidade) e outros fatores imutáveis (histórico familiar) para morbidade e mortalidade provavelmente está por trás das diferenças baseadas em sexo, idade, raça, etnia, região e economia na carga da doença¹⁰.

Dados de uma meta-análise destacaram a importância dessas comorbidades para o risco de doença. O estudo de Fang et al¹¹, com dados de nove estudos de coorte prospectivos que acompanharam 12.878 indivíduos, descobriu que trabalhar em direção a métricas de saúde cardiovascular ideais, para atingir o maior benefício possível, foi associado a uma diminuição no risco de eventos cardíacos adversos importantes, incluindo mortalidade cardiovascular. Em conjunto, há ampla heterogeneidade nos perfis clínicos e resultados de indivíduos com DVC, destacando assim a necessidade urgente de fenotipagem de precisão.

A abordagem atual para reduzir a morbidade e mortalidade cardiovascular em indivíduos em risco ou com doença estabelecida é baseada em uma abordagem reducionista tradicional e usa um sistema multicamadas com a contribuição de pacientes, do médico e do sistema médico, e medicina baseada em evidências em geral. A primeira camada envolve a identificação de sintomas que representam um desvio do normal ou da linha de base, significando à entrada do paciente no sistema médico, onde o contato com um médico resulta em uma avaliação personalizada dos sinais físicos da doença e implementação de terapias baseadas em evidências, cuja eficácia é apoiada por resultados de ensaios clínicos¹².

Embora esse paradigma de tratamento possa melhorar os sintomas e afetar a progressão da doença, esse resultado nem sempre é certo, especialmente quando se trata de uma doença crônica complexa como a doença cardiovascular aterotrombótica, que não tem uma única causa raiz. Para abordar essa questão, é necessário entender a totalidade da doença cardiovascular em um nível molecular granular e integrativo^{12,13}.

Embora todos os pacientes sejam fundamentalmente únicos, o reducionismo na medicina pressupõe que pacientes com sinais e sintomas comuns compartilham o mesmo patofenótipo da doença e, portanto, responderão de forma semelhante a intervenções médicas, processuais e/ou comportamentais testadas em agregados de indivíduos semelhantes¹²⁻¹⁴. Ele também coloca o foco diretamente no tratamento de doenças cardiovasculares estabelecidas, sem abordar a saúde, a prevenção, o momento do início da doença ou a cura e erradicação¹⁵.

Devido aos avanços na panômica – genômica, transcriptômica, epigenômica, metabolômica, proteômica, microbiômica –, ou seja, tecnologias e análises de dados que fornecem fenotipagem clínica, biológica e molecular aprofundada, há uma conscientização crescente de que essa abordagem convencional pode ser uma visão excessivamente simplista dos vários contribuintes e da complexidade do fenótipo de doença cardiovascular de um indivíduo. Da mesma forma, agora entende-se que outros fatores, como a exposição aos ambientes natural, pessoal e social, contribuem para o fenótipo de doença altamente personalizado de um indivíduo. A integração desse grande corpo de pontos de dados se presta a um (pato)fenótipo mais exato, que é passível de medicina de precisão¹⁶.

3. MEDICINA DE PRECISÃO E CARDIOLOGIA

O advento da medicina de precisão tem o potencial de revolucionar o futuro dos cuidados de saúde das DCVs por meio da aplicação de ômicas em cardiologia. Ela capacita um médico a tratar doenças cardíacas individualmente – com base no perfil único do paciente. Nos últimos tempos, tem havido um crescente corpo de literatura destacando a aplicação da medicina de precisão em cardiologia. Sua aplicabilidade pode ter melhores resultados quando utilizada nas doenças com maior impacto, que incluem infarto do miocárdio, hipertensão e insuficiência cardíaca^{12,15}.

3.1 Infarto do miocárdio

O infarto do miocárdio (IM) é a principal causa de morte globalmente – 16% do total de mortes. Sua patogênese é peculiar em termos de causalidade heterogênea e predisposição genética amplamente variada. Trata-se de uma emergência médica crítica. Um diagnóstico oportuno com marcadores sensíveis, intervenção ideal e prevenção de complicações e recorrência é extremamente consequente. A medicina de precisão pode encontrar suas aplicações em todas essas áreas e orientar a pesquisa e o

desenvolvimento de medicamentos para adicionar ao arsenal farmacoterapêutico para esta doença¹⁷.

3.1.1 Metabolômica

A associação entre o perfil metabólico de um indivíduo e o IM tem sido muito explorada recentemente. Shah et al¹⁸ demonstraram uma associação independente entre metabólitos do sangue periférico e a presença de doença arterial coronária (DAC), mostrando que metabólitos simples como o fator 4 (metabólitos de aminoácidos de cadeia ramificada) e o fator 9 (metabólitos do ciclo da ureia) podem ajudar a diagnosticar DAC. Novos metabólitos foram associados à DAC, incluindo, mas não se limitando, a acilcarnitinas de cadeia média, dicarboxilacilcarnitinas de cadeia curta, dicarboxilacilcarnitinas de cadeia longa, acilcarnitinas de cadeia longa, acilcarnitinas de cadeia curta, acilcarnitinas de cadeia média, relacionadas a cetonas, colesterol, lipídios, ácidos graxos, glicose e aminoácidos de cadeia ramificada¹⁹.

Em estudo observacional, Tanzilli G et al²⁰ observaram que baixos níveis séricos de albumina estão associados a eventos adversos em pacientes com infarto agudo do miocárdio (IAM) com supradesnível do segmento ST (STEMI). Uchino et al²¹ e Ijichi et al²² constataram que a suplementação de pacientes com BCAAs (aminoácidos de cadeia ramificada) gera um aumento nos níveis séricos de albumina. A combinação de um ou mais marcadores metabólicos recentes pode auxiliar no diagnóstico de um determinado subconjunto de pacientes, personalizando seus cuidados e aumentando a sensibilidade da detecção de IM.

A metabolômica pode melhorar as opções de tratamento, além de suas capacidades preditivas e diagnósticas. Atualmente, o pilar do tratamento da síndrome coronariana aguda (SCA) é a revascularização por meio de intervenção coronária percutânea de emergência (ICP). Tanzilli et al²⁰ propuseram maneiras de melhorar a ICP usando infusões de glutathione precoces e prolongadas para atenuar a resposta inflamatória por meio de uma cadeia de processos:

1. ativação reduzida de NOX2;
2. geração de hsCRP;
3. níveis de TNF- α ;
4. liberação de cTnT;
5. geração reduzida de neutrófilos para proteger as células do miocárdio; e
6. prevenção da remodelação cardíaca aberrante, permitindo melhor tamanho e função do ventrículo esquerdo pós-ICP.

3.1.2 Genômica

Os avanços na genômica têm oferecido conhecimento para ser incorporado ao tratamento e diagnóstico do IM. Em estudo de controle randomizado Scott et al²³ identificaram seis genes (CNR2, DPP4, GLP1R, SLC5A1, HTR2C, MCHR1), com potencial para auxiliar o desenvolvimento de

medicamentos para o tratamento de diabetes tipo 2 ou obesidade sem risco incremental de DCV. Após a ICP, a terapia antiplaquetária dupla (DAPT) é iniciada para reduzir o risco de trombose ou IM. A DAPT geralmente consiste em aspirina e clopidogrel. No entanto, pacientes com mutação CYP2C19 com perda de função têm chances elevadas de eventos isquêmicos se tratados com terapia DAPT padrão²⁴. Pereira et al²⁵ verificaram que a seleção guiada pelo genótipo CYP2C19 do inibidor P2Y12 foi superior ao tratamento padrão em relação a eventos trombóticos e resultou em menor incidência de sangramento. Eles também propuseram que um inibidor P2Y12 guiado pelo genótipo, como o ticagrelor, deveria ser selecionado para esses pacientes.

3.1.3 Biomarcadores

O desenvolvimento de biomarcadores na medicina de precisão se mantém em evolução. Mangion et al²⁶ sugeriram o uso de modelagem computacional para fornecer cuidados diagnósticos precisos aos pacientes e melhorar a previsão de risco individual. Parâmetros biomecânicos computados, como contratilidade, rigidez, cinética do miofilamento, tensão e estresse, fornecem informações sobre a função do ventrículo esquerdo (VE), determinando a extensão do dano cardíaco e o prognóstico futuro. Crea et al²⁷ estabeleceram biomarcadores como mieloperoxidase e hialuronidase-2 para identificar erosão de placa entre pacientes com SCA. A variante de splicing CD44v6 do receptor de hialuronano foi significativamente maior em pacientes com erosão de placa do que em fissuras de placa, o que pode ajudar a detectar IMs silenciosos.

Somando-se à evidência do benefício da individualização da terapia, Pasea et al²⁸ concluíram que a decisão de prolongar a terapia DAPT deve ser avaliada individualmente. Para avaliação, os modelos prognósticos devem considerar dados demográficos e comportamento, histórico cardiovascular, histórico não cardiovascular, biomarcadores e medicamentos. Tong et al²⁹, por sua vez, exploraram o uso do fator básico de crescimento de fibroblastos (bFGF) na lesão por isquemia miocárdica. O estresse oxidativo desempenha um papel importante na lesão miocárdica, e o bFGF pode reduzir o estresse oxidativo, promovendo a ativação de NrF2 por meio da via Akt/GSK3b/Fyn, o que reduz a apoptose dos cardiomiócitos e, portanto, o tamanho do infarto em maior extensão, aliviando a lesão cardíaca. Mais estudos estão sendo conduzidos para estudar o efeito cardioprotetor do bFGF, que é certamente uma nova ferramenta preventiva para tratar IM.

Além disso, Oni-Orisan et al³⁰ verificaram que o ácido epoxieicosatrienoico (EET) provoca potentes efeitos anti-inflamatórios, vasodilatadores, antiapoptóticos, pró-angiogênicos, fibrinolíticos e antimigratórios de células musculares lisas no sistema cardiovascular, e, por isso, pode ser usado no tratamento de IM agudo. Wen et al³¹ investigaram a aplicação de nanofibras de comontagem dopadas com telmisartana (TDCNfs), nanofibras supramoleculares de ligante duplo que contrarregulam sinergicamente o RAS por meio de entrega direcionada, e o apresentaram

como uma opção para terapia combinada contra a deterioração cardíaca pós-IM. Além de reduzir a apoptose, essas nanofibras aliviam a resposta inflamatória e inibem a fibrose para potencialmente mitigar os resultados pós-IM. Além do IM, o tratamento para IM sem artérias coronárias obstruídas (MINOCA) também requer uma investigação da causa para determinar o tratamento específico do paciente. Coletivamente, a medicina de precisão ajuda a individualizar a terapia ao combinar várias modalidades de diagnóstico, como ECG, enzimas cardíacas, outros biomarcadores, ecocardiografia, angiografia coronária, vasomoção coronária e técnicas de imagem intravascular³².

3.2 Hipertensão

A hipertensão é um importante fator de risco modificável para morbidade e mortalidade cardiovascular. Globalmente, ela forma uma grande parcela das doenças não transmissíveis (DNT). Cerca de 1,28 bilhão de adultos com idades entre 30 e 79 anos têm hipertensão. Devido ao seu início insidioso, a maioria dos casos de hipertensão permanece não identificada e segue um curso silencioso. A detecção precoce e o controle ideal podem reduzir consideravelmente a carga cardiovascular associada³³.

Sua fisiopatologia inclui uma interação de fatores genéticos, fisiológicos, bioquímicos e ambientais, que variam entre os indivíduos. A medicina de precisão na hipertensão pode identificar especificamente subgrupos de pacientes com mecanismos distintos de causação de doenças e suas respostas diferenciais a diversos tratamentos anti-hipertensivos³⁴.

3.2.1 Farmacogenômica da Hipertensão

- 1. Polimorfismos genéticos e resposta a diuréticos** – evidências atuais identificam polimorfismos-alvo máximos em resposta a diuréticos tiazídicos. Ao contrário das descobertas do estudo GenHAT, os portadores homozigotos de polimorfismos da ECA I/D, ECA II apresentaram uma pequena redução na resposta da pressão arterial à hidroclorotiazida, em comparação aos portadores homozigotos dos alelos DD da ECA^{35,36}. O estudo de Liu et al³⁷ relatou a resposta ao diurético tiazídico em afro-americanos com SNP rs7297610 CC localizado no cromossomo 12q15. Dados de um estudo sobre o polimorfismo do gene UMOD indicaram resposta diferencial da pressão arterial (PA) aos diuréticos de alça em hipertensos. Eles dividiram os pacientes em dois grupos: grupo UMOD (genótipo AA), que apresentou boa resposta aos diuréticos de alça, e grupo UMOD baixo, que teve menor resposta da PA aos diuréticos de alça³⁸.
- 2. Polimorfismos genéticos e resposta a outros anti-hipertensivos** – a regulação da PA em humanos envolve pelo menos 70 genes e revela um conjunto complexo de diferenças individuais. O receptor

beta (1)-adrenérgico humano (ADRB1), por exemplo, tem dois polimorfismos funcionais comuns (Ser49Gly e Gly389Arg), associados a respostas variadas ao metoprolol na hipertensão essencial, enquanto os polimorfismos 49Ser389Arg/49Ser389Arg e 49Ser389Arg/49Gly389Arg foram considerados bons respondedores e os polimorfismos 49Ser389Gly/49Gly389Arg e 49Ser389Gly/49Ser389Gly não respondedores³⁹.

Os polimorfismos ADRB1 revelaram que os homozigotos do alelo C apresentam uma melhor resposta ao metoprolol em relação aos portadores do alelo G⁴⁰. O estudo de Ferrandi et al⁴⁰, por sua vez, relatou uma possível ligação entre variantes do gene nefrina (NPNS1) e uma boa resposta ao antagonista do receptor da angiotensina, losartana, em pacientes hipertensos. Outros polimorfismos genéticos menos comumente estudados incluem polimorfismos GRK4, nomeadamente R65L, A142V e A486V. Estudos revelaram que as variantes duplas homozigotas de 65 L e 142 V requerem uma terapia anti-hipertensiva mais agressiva do que as variantes simples homozigotas ou portadores heterozigotos para atingir uma PA média alvo⁴².

Visando encontrar variantes raras e comuns associadas à hipertensão, Zhang⁴³ identificou 31 novas regiões genéticas – variantes raras de missense em RBM47, COL21A1 e RRAS. Essas variações alélicas podem estabelecer a base para novos alvos de medicamentos. Ao usar a pontuação de risco poligênico (com base no número total de loci genéticos necessários para serem avaliados para estimar o risco de desenvolver uma doença), cinco loci potenciais (PKD2L1, SLC12A2, CACNA1C, CACNB4 e CA7) também foram relatados como novos alvos terapêuticos para terapia hipertensiva. Mais de 1000 loci associados à hipertensão foram identificados por Mattson & Liang⁴⁴, com genes alvos de medicamentos esperados para se expandir no futuro.

Loganathan et al⁴⁵ identificaram outros loci e SNPs (polimorfismos de nucleotídeo único) associados à hipertensão, como os genes de sinalização RAAS e citocromo P (CYP), que coordenam as diferenças individuais e populacionais na tolerância a medicamentos. Também foram encontrados sete genes candidatos com um papel fisiopatológico estabelecido na hipertensão, nomeadamente ACE1, ACE2, ADRB1, ADRB2, MME, CACNA2D2 e UMOD⁴⁶.

Medicamentos como a rostafuroxina interromperam a ligação da alfa-aducina mutante e da bomba Na-K ativada por ouabaína com o domínio Src-SH2, tanto em ratos quanto em culturas de células humanas, se apresentando como potenciais anti-hipertensivos⁴⁷. Evidências sugerem que a riboflavina, um cofator para MTHFR, tem um efeito anti-hipertensivo, por meio do mecanismo específico do genótipo MTHFR 677TT⁴⁸. Outra escolha potencial é a aldosterona,

que tem como alvo a subunidade 1 α epitelial do canal de sódio modificada epigeneticamente (SCNN1A). Ela hipometila a proteína histona (H3) na lisina 79 (H3K79) em sub-regiões do promotor em um subgrupo de hipertensos⁴⁹.

3.2.2 Metabolômica da hipertensão

O efeito dos fatores metabolômicos na hipertensão é outro campo a ser estudado para o domínio da medicina de precisão. Os fatores metabolômicos mais comumente identificados incluem sexo, gênero, raça e atividade da renina plasmática, sendo sua resposta aos anti-hipertensivos estudada. Um crescente número de estudos descobriu que mulheres hipertensas têm menor atividade da renina plasmática em comparação aos homens e, portanto, são mais responsivas a diuréticos e bloqueadores dos canais de cálcio (CCB) em relação aos inibidores da enzima de conversão da angiotensina (IECA) e betabloqueadores⁵⁰. Outro estudo comparando o tratamento guiado pelo perfil da renina (atividade da renina plasmática) ao julgamento clínico em pacientes hipertensos não controlados mostrou controle igual ou melhor da hipertensão ao usar um tratamento guiado pelo perfil da renina⁵¹. Eventos adversos a medicamentos após anti-hipertensivos foram mais comuns em mulheres, embora uma exceção significativa fossem os antagonistas da aldosterona⁵².

Foi demonstrado que os afro-americanos respondem melhor aos diuréticos e aos CCBs do que aos IECA, provavelmente devido aos seus genes RAAS e ao aumento do nível plasmático em conjunto com a atividade renina plasmática suprimida. Esses fatores são hipotetizados como causadores de variações nas respostas aos medicamentos. Além disso, a raça africana é predisposta à hipertensão grave, devido à contratilidade vascular aumentada e capacidade de retenção de sal⁵³. Um tônus simpático elevado entre pacientes obesos responde melhor aos betabloqueadores⁵². Ensaios clínicos em andamento estão investigando vias bioquímicas, farmacometabolômica e farmacogenômica em respostas a medicamentos anti-hipertensivos⁵⁰.

3.2.3 Hipertensão resistente

Em estudo experimental sobre transcriptômica da hipertensão, Bazzell et al⁵⁴ mediram transcrições de mRNA no sobrenadante da urina humana para detectar a ativação do receptor mineralocorticoide e prever sua resposta aos antagonistas do receptor mineralocorticoide em pacientes hipertensos. Os resultados do sequenciamento de RNA das vesículas extracelulares da urina correspondem aos do rim humano. Alterações no mRNA no sobrenadante da urina foram associadas a mudanças na sinalização endócrina humana (ativação de MR). Essas descobertas podem auxiliar na individualização da terapia farmacêutica em pacientes com anormalidades na sinalização mineralocorticoide, como hipertensão

resistente. Além disso, podem ser usadas na descoberta, de forma não invasiva, de possíveis indicadores de fisiologia renal e cardiorrenal anormal⁵⁵.

3.3 Insuficiência cardíaca

A insuficiência cardíaca (IC) é uma das doenças cardiovasculares com tratamento mais desafiador. Apesar dos avanços no tratamento dos sintomas e da possibilidade de interromper a progressão da doença, o comprometimento estrutural e funcional associado à IC é irreversível. É uma doença com causalidade heterogênea e uma forte predisposição genética. Assim, a avaliação de risco, a prevenção e a triagem precoce são essenciais, sendo a medicina de precisão capaz de preencher a lacuna existente no tratamento médico preventivo e na estratificação de risco⁵⁶.

3.3.1 Genômica

A relevância da variação genética comum na suscetibilidade e herdabilidade da IC foi investigada por meio de técnicas genômicas em larga escala. Dominguez et al⁵⁷ verificaram que a cardiomiopatia dilatada (DCM) causada por mutações no BAG3 tem alta penetrância em portadores com mais de 40 anos de idade e aumenta o risco de insuficiência cardíaca progressiva, enquanto Shah et al⁵⁶ revelaram que os loci KLHL3 e SYNPOL2–AGAP5 estão envolvidos na IC, assim como BAG3 e CDKN1A estão associados à disfunção sistólica do VE. Maurer et al⁵⁸ observaram que o tafamidis reduziu a morte e as hospitalizações associadas a eventos cardiovasculares em pacientes com cardiomiopatia associada à transtirretina. Segundo Dumeny et al⁵¹, a NR3C2, que codifica a proteína alvo da espironolactona, ou a CYP11B2, que está envolvida na síntese de aldosterona, podem ser associadas a uma melhor resposta à espironolactona em pacientes com IC diastólica.

3.3.2 Proteômica

Em seu estudo, Glick et al⁵⁹ avaliaram que entre adultos mais velhos sem IC, com troponina T cardíaca inicialmente baixa (cTnT) e peptídeo natriurético cerebral N-terminal (NT-proBNP), a trajetória de longo prazo dos biomarcadores prevê disfunção sistólica, IC incidente e morte cardiovascular. Drum et al⁶⁰, por sua vez, notaram que o TB4 plasmático é elevado em mulheres com ICfEp, sendo capaz de prever mortalidade independente de fatores de risco clínicos e NT-proBNP. De acordo com Feng et al⁶¹, a β -endorfina (β -EP) e o peptídeo natriurético cerebral BNP têm alta especificidade e sensibilidade para detectar IC esquerda aguda precoce e fibrilação atrial (FA).

Dados de um estudo mostraram que o Hs-cTnT estava elevado na maioria dos pacientes com IC aguda (ICA). A linha de base, o pico e a alteração do pico de Hs-cTnT foram associados a piores resultados, principalmente mortalidade cardiovascular em 180 dias⁶². Em outro estudo, Shah et al¹⁸ verificaram que MR-proANP parece preciso no diagnóstico de IC

descompensada aguda (ICAD), enquanto tanto o peptídeo natriurético pro-atrial médio-regional (MR-proANP) quanto a pro-adrenomedulina médio-regional (MR-proADM) amenizam o prognóstico.

O aumento da galectina-3 (Gal-3) e do propeptídeo III N-terminal procólágeno (PIIINP) e a baixa metaloproteinase-1 metálica (MMP-1), de acordo com o estudo de Lopez-Andrès et al⁶³, está associado a resultados adversos de IC a longo prazo, enquanto Núñez et al⁶⁴ verificaram que o CA125 é um substituto da sobrecarga de fluidos, sendo, portanto, potencialmente valioso para orientar a terapia de descongestão. Uma estratégia diurética guiada pelo CA125 melhorou a TFG_e em pacientes com ICA com disfunção renal. Gaggin et al⁶⁵, por sua vez, descobriram que a medição da supressão solúvel da tumorigênese (sST2) identifica pacientes com IC crônica e que doses mais altas de betabloqueadores podem ser benéficas.

3.3.3 Metabolômica

Metabolômica é o estudo de compostos orgânicos minúsculos dentro de vias metabólicas. Com a melhoria da tecnologia, a ressonância magnética nuclear, a cromatografia gasosa e a espectrometria de massa permitiram descobrir e analisar enormes bancos de dados de metabólitos relacionados à IC. Vias moleculares envolvidas na IC indicam que uma transição metabólica ocorre no miocárdio em falha. Perfis metabólicos de pacientes com IC sistólica foram desenvolvidos examinando o soro e a respiração do paciente. Esses perfis podem ser usados clinicamente para diagnóstico e prognóstico nessa população⁶⁶. Um estudo identificou que 3-hidroxibutirato, acetona e succinato estavam elevados em pacientes com IC com fração de ejeção reduzida (ICFEr) e podem prever resultados em pacientes com IC⁶⁷. Além disso, níveis de metabólitos em acilcarnitinas de cadeia média e longa e corpos cetônicos estão aumentados em pacientes com IC com fração de ejeção preservada (ICFEp) em comparação a pacientes com ICFEr⁶⁸.

Em outro estudo, pacientes com ICFEr com causas isquêmicas tinham níveis mais altos de lactato, alanina, creatinina, prolina, isoleucina e leucina no plasma do que indivíduos saudáveis⁶⁹. Desmoulin et al⁷⁰ verificaram que uma proporção aumentada de lactato plasmático para colesterol total é um preditor significativo de mortalidade em pacientes com IC descompensada aguda (ICD).

Dados de outro estudo indicam que níveis aumentados de metabólitos de acilcarnitina de cadeia longa circulantes em pacientes com IC crônica estavam associados a resultados clínicos adversos. O tratamento de pacientes com IC em estágio terminal com suporte circulatório mecânico de longo prazo resultou em níveis significativamente reduzidos de acilcarnitina de cadeia longa circulantes, sugerindo que os níveis de acilcarnitina de cadeia longa podem ser usados para prognosticar resultados de IC⁷¹. O tratamento com mavacamten, um pequeno modulador molecular da β -miosina cardíaca, melhorou a capacidade de exercício, a obstrução do VE, a

classe funcional da NYHA e o estado de saúde em pacientes com cardiomiopatia hipertrófica obstrutiva⁷².

3.3.4 Microbiômica

Sugeriram que níveis elevados de N-óxido de trimetilamina (TMAO) foram observados em pacientes com IC, e níveis elevados de TMAO pressagiavam maior risco de mortalidade a longo prazo⁷³.

3.5 Medicina de precisão e doenças da aorta

A base genética das doenças da aorta é conhecida há muito tempo. Vinte por cento dos pacientes com aneurismas da aorta torácica e dissecação da aorta têm histórico familiar ou estão associados a uma síndrome como a síndrome de Marfan, a síndrome de Ehlers–Danlos vascular e a síndrome de Loeys–Dietz. Mutações de ACTA2, MYLK e MYH11 foram encontradas associadas à doença da aorta⁷⁴. Variantes genéticas dos genes FBN1, SMAD3 e ACTA2 também são capazes de causar aneurisma da aorta torácica síndrômico ou não síndrômico e dissecação⁷⁵.

Evidências apoiam o papel das variantes patogênicas em COL3A1, FBN1, MYH11, SMAD3, TGFB2, TGFB1, TGFB2, MYLK, LOX e PRKG1, predispondo à doença aórtica torácica hereditária. Os dados sobre os genes associados a doenças aórticas podem ser adicionados a banco de dados clínico. Pacientes com suspeita clínica podem ser testados para predisposição genética, e os resultados podem ser salvos em EHR (registros eletrônicos de saúde) para ajudar a personalizar o tratamento⁷⁵.

4. CARDIOLOGIA DE PRECISÃO E INTELIGÊNCIA ARTIFICIAL

A evolução em ferramentas de inteligência artificial (IA) e de modelos de aprendizado de máquina tornou possível incorporar ômicas multimodais e multidimensionais, que prometem aprimorar modalidades de diagnóstico e tratamento. A IA tem o potencial de revolucionar a medicina de precisão, estratificando pacientes de acordo com suas características fenotípicas. A incorporação de IA em medicina laboratorial e diagnósticos pode contribuir para um melhor desempenho de triagem e testes confirmatórios. A IA pode ser usada para gerar insights integrando computação e análise, permitindo assim que o sistema pense, aprenda e capacite a tomada de decisão clínica com inteligência aumentada⁷⁶.

Os avanços em IA e ciência de dados permitiram a automação de vários processos de pensamento crítico na medicina, incluindo diagnóstico, classificação de risco e gerenciamento, facilitando a carga de trabalho dos médicos e diminuindo a possibilidade de cometer erros. Ela tem várias utilidades no local de trabalho e no atendimento aos pacientes, incluindo facilitar a vida dos profissionais de saúde e as pesquisas de área. Como um campo que depende fortemente de raciocínio e interpretação abstratos, a cardiologia é um ajuste natural para a introdução da IA. Avaliação clínica, interpretação de imagens, diagnóstico, prognóstico, estratificação de risco,

medicina de precisão e terapia para várias doenças cardíacas se beneficiaram da IA⁷⁶.

A precisão do diagnóstico clínico, especialmente para doenças cardíacas pediátricas, foi reforçada pela aplicação de redes neurais e pelo aprendizado de máquina. A IA aumentou a utilidade diagnóstica de modalidades de imagem, como ressonância magnética cardíaca (RMC), ecocardiogramas, tomografias computadorizadas (TC) e eletrocardiogramas (ECG). Em cirurgias cardíacas pediátricas, a introdução de algoritmos de predição baseados em IA melhora muito os resultados pós-operatórios e o prognóstico. Resultados clínicos importantes podem ser usados com algoritmos de computador adequados para classificação de risco e predição de resultados de tratamento⁷⁷.

Embora a IA esteja tornando a medicina mais precisa e exata, ela ainda tem um longo caminho a percorrer e algumas limitações. A aceitabilidade é dificultada pela falta de algoritmos adequados e de treinamento médico, a preocupação com a mecanização excessiva e o medo de perder o “toque humano”. A generalização de algoritmos desenvolvidos em ambientes de pesquisa padronizados e utilizam dados de alta qualidade para populações heterogêneas do mundo real deve ser rigorosamente avaliada⁷⁷.

Vieses em dados de treinamento, overfitting de modelos, correção estatística insuficiente para testes múltiplos e responsabilidade limitada em torno dos processos pelos quais os algoritmos de aprendizado profundo alcançam seus resultados (sistemas de “caixa preta”) são apenas algumas dos desafios da IA, que podem ter consequências sérias para os pacientes e exigem consideração cuidadosa por pesquisadores, clínicos e órgãos reguladores. Mesmo diante dos obstáculos, a tendência é que a IA será, futuramente, a ferramenta clínica mais utilizada pela cardiologia adulta e pediátrica⁷⁸.

5. FARMACOLOGIA CARDIOVASCULAR E MEDICINA DE PRECISÃO

A abordagem em evolução da medicina de precisão defende a individualização da terapia, direcionada por regulamentações e diretrizes locais baseadas em novos marcadores e alvos genéticos, que podem auxiliar na criação de uma abordagem centrada no paciente mais bem adaptada para curar doenças. Numerosos exemplos de diversidade genética e variantes de DNA determinando a resposta a um medicamento já fazem parte da linguagem comum e são continuamente usados para alterar um determinado tratamento. Por exemplo, a varfarina, o medicamento anticoagulante mais comumente prescrito, tem uma janela terapêutica estreita e mostrou amplas variações interindividuais⁷⁹.

Estudos documentam cerca de 10% a 50% de variabilidade nos requisitos de dose de varfarina por genótipo do paciente, notavelmente SNPs em CYP2C9 (CYP2C9*2, CYP2C9*3) e VKORC1 (rs9923231)⁸⁰. Também foram identificadas variantes genéticas que mostram diferenças na resposta

aos β -bloqueadores (ADRB1, ADRB2, GRK5, GRK4); inibidores da enzima de conversão da angiotensina (ACE, AGTR1); diuréticos (ADD1, NPPA, NEDD4L); e bloqueadores dos canais de cálcio (CACNB2, CACNA1C)⁸¹. Medicamento antiplaquetário, o clopidogrel é um inibidor P2Y12 e mostra grande variabilidade interindividual – os não respondedores ao clopidogrel⁸².

A genética que possivelmente está por trás disso envolve alelos de perda de função no CYP2C19 (CYP2C19*2 e CYP2C19*3). Considera-se sua associação à baixa resposta aos medicamentos, enquanto o alelo de ganho de função CYP2C19*17 está relacionado ao aumento do risco de sangramento⁸³. Tanto o estudo Clarification of Optimal Anticoagulation through Genetics (COAG) quanto o European Pharmacogenetics and Anticoagulant Therapy-Warfarin (EU-PACT) produziram resultados randomizados controlados que defendem a dosagem de medicamentos guiada pelo genótipo para a varfarina, prescrevendo a dosagem com base na genotipagem do CYP2C9 e VKORC1^{84,85}. A medicina de precisão auxiliada pela farmacogenômica e pelo perfil farmacogenético busca aperfeiçoar essa área, oferecendo cuidados de última geração com o uso fenotipagem aprimorada para estratificação da doença⁷⁹.

6. CARDIOLOGIA DE PRECISÃO E ÔMICAS

A pesquisa cardiovascular integra cada vez mais o vasto mundo digital orientado por dados, gerando uma infinidade de dados moleculares, fisiológicos e ambientais obtidos por diversas tecnologias ômicas. A pesquisa e a prática clínicas avançarão do foco no paciente típico, para alcançar uma compreensão mais aperfeiçoada de indivíduos e populações específicas⁸⁰.

Lembrando que a medicina de precisão capacita um médico a tratar doenças cardíacas de forma individualizada, com base no perfil genético, metabólico, proteômico ou sintomático exclusivo do paciente. A força da medicina de precisão está na síntese e análise de dados que estão mudando rapidamente de testes clínicos, de imagem e laboratoriais padrão para sequenciamento de última geração, metabolômica e estudos proteômicos⁸⁷.

A cardiologia está evoluindo a ponto de adotar novas ferramentas genéticas, moleculares, metabólicas e proteômicas. No caso do IM, novos biomarcadores, como bFGF, hsCRP, troponinas e miRNAs, têm um grande potencial para detectar processos de doenças com mais precisão e em um estágio mais precoce. Avanços recentes mostraram que metabólitos – como acilcarnitinas, ácidos graxos, BCAAs – são fortes preditores de DCVs e podem ser pareados com metabolômicas padrão, como níveis de troponina e lipídios, para prever a ocorrência de IM/morte em pacientes com doença cardíaca⁸⁷.

Da mesma forma para IC, vários marcadores, como 3-hidroxibutirato, acetona, succinato 2-oxoglutarato, pseudouridina alanina, creatinina, prolina, isoleucina e leucina no plasma, mostraram usabilidade para a previsão do resultado. Vários genes também foram identificados e podem, futuramente, auxiliar na estratificação de risco precoce. Apesar dos desafios de

aplicabilidade, a genômica contribuiu para a compreensão da variabilidade dos processos de doenças, propensão ao risco e resposta ao tratamento^{87,88}.

Avanços na geração de dados genéticos e ferramentas de aplicação permitirão sua implementação no gerenciamento de rotina de doenças comuns. Estudos de sequenciamento de próxima geração e associação de todo genoma, usando uma variedade de tecnologias de biologia computacional, oferecem uma nova perspectiva na melhora do diagnóstico e do tratamento de doenças cardiovasculares. A caracterização espectrofotométrica de massa de proteínas cardíacas humanas também pode expandir a aplicabilidade dos métodos proteômicos para DCV. Além disso, as abordagens transcriptômicas revelam novas informações sobre a expressão gênica. A metabolômica, por sua vez, representa o fim dos esforços multiômicos para lidar com DCVs precocemente. Isso indica que a ômica pode, portanto, desempenhar um papel central na individualização da terapia em doenças cardíacas⁸⁸.

7. MEDICINA DE PRECISÃO VERSUS MEDICINA PERSONALIZADA

Conforme mencionado anteriormente, embora os termos medicina de precisão e medicina personalizada tenham sido usados de forma intercambiável, eles não são idênticos, mas sim disciplinas relacionadas e sobrepostas. A medicina de precisão identifica os aspectos únicos de um indivíduo relacionados à saúde e à doença para selecionar uma terapia apropriada e eficaz. A medicina personalizada, por sua vez, pode se referir à implementação desses dados em um plano de tratamento específico da pessoa ou, simplesmente, à criação de um plano de tratamento para um indivíduo com base em um biomarcador(es) conhecido(s). A medicina personalizada não pretende, no entanto, sugerir que os resultados da fenotipagem detalhada serão usados para criar novos medicamentos ou outras terapias⁸⁹.

A medicina de precisão é cada vez mais considerada como a arte e a ciência de criar avaliações individualizadas de saúde e doença que são derivadas de índices clínicos e patológicos estabelecidos, integrados com perfis panômicos de última geração – ou seja, genômicos, transcriptômicos, metabolômicos e proteômicos^{89,90}.

Assim, a medicina de precisão visa afastar o campo da implementação da mesma farmacoterapia, intervenção no estilo de vida ou mudança comportamental para um grupo de indivíduos que se presume compartilhar o mesmo fenótipo e em direção à personalização de tratamentos que visam à prevenção, promoção da saúde e melhora da doença. Embora esse conceito tenha sido adotado com sucesso no campo da oncologia, a questão da adesão do paciente a uma terapia personalizada identificada usando a medicina de precisão continua sendo um desafio⁹⁰.

As estimativas indicam que aproximadamente metade de todos os medicamentos não são tomados conforme prescrito e que pacientes com condições crônicas, como as DVCs, tomam apenas 50% a 60% dos

medicamentos prescritos. Embora este seja um ponto válido e os desenvolvimentos em medicina de precisão e personalizada devam ser acompanhados pela educação do paciente e aceitação dessas estratégias, também é plausível que as baixas taxas de adesão sejam o resultado do uso impreciso de medicamentos, levando à eficácia limitada e/ou aumento do risco de efeitos colaterais em um determinado indivíduo. Esta questão, portanto, exige estudos mais detalhados⁹¹.

REFERÊNCIAS

1. Schleidgen S, Klingler C, Bertram T, Rogowski WH, Marckmann G. What is personalized medicine: Sharpening a vague term based on a systematic literature review. *BMC Med Ethics*. 2013;14:55.
2. Ginsburg GS, Phillips KA. Precision medicine: from science to value. *Health Aff (Millwood)*. 2018;37(5):694-701.
3. National Research Council (US) Committee on A Framework for Developing a New Taxonomy of Disease. *Toward Precision Medicine: Building a Knowledge Network for Biomedical Research and a New Taxonomy of Disease*. Washington (DC): National Academies Press (US); 2011.
4. Abdelhalim H, Berber A, Lodi M, Jain R, Nair A, Pappu A, et al. Artificial intelligence, healthcare, clinical genomics, and pharmacogenomics approaches in precision medicine. *Front Genet*. 2022;13:929736.
5. National Institutes of Health (NIH). All of Us [Internet]. Bethesda: NIH. Disponível em: <https://allofus.nih.gov/>
6. Stenzinger A. Implementation of precision medicine in healthcare — A European perspective. *J Intern Med*. 2023;293(5):599-607.
7. IQVIA Institute. Understanding the global landscape of genomic initiatives [Internet]. Disponível em: <https://www.iqvia.com/insights/theiqvia-institute/reports-and-publications/reports/understanding-the-global-landscape-of-genomic-initiatives/>
8. Heidenreich PA, Trogdon JG, Khavjou OA, et al. Forecasting the future of cardiovascular disease in the United States: A policy statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2011; 123:933–944.
9. Roth GA, Forouzanfar MH, Moran AE, Barber R, Nguyen G, Feigin VL, Naghavi M, Mensah GA, Murray CJ. Demographic and epidemiologic drivers of global cardiovascular mortality. *N Engl J Med*. 2015; 372:1333–1341.

10. Benjamin EJ, Blaha MJ, Chiuve SE, et al. American Heart Association Statistics C, Stroke Statistics S. Heart disease and stroke statistics-2017 update: A report from the American Heart Association. *Circulation*. 2017; 135:e146–e603.
11. Fang N, Jiang M, Fan Y. Ideal cardiovascular health metrics and risk of cardiovascular disease or mortality: A meta-analysis. *Int J Cardiol*. 2016; 214:279–283.
12. Snyderman R, Meade C, Drake C. Value of personalized medicine. *JAMA*. 2016; 315:613.
13. Snyderman R, Dreke CD. Personalized health care: Unlocking the potential of genomic and precision medicine. *Journal of Precision Medicine*. 2015; 1:38–41.
14. Naylor S. What's in a name? The evolution of p-medicine. *Journal of Precision Medicine*. 2015; 1:15–29.
15. Antman EM, Loscalzo J. Precision medicine in cardiology. *Nat Rev Cardiol*. 2016; 13:591–602.
16. Bhatnagar A. Environmental determinants of cardiovascular disease. *Circ Res*. 2017; 121:162–180.
17. Mohan S, Lynch S, Cummings TA. Time equals myocardium: are we in time? *West Indian Med J*. 2010;59(6):680-5.
18. Shah RV, Truong QA, Gaggin HK, Pfannkuche J, Hartmann O, Januzzi JL. Mid-regional pro-atrial natriuretic peptide and pro-adrenomedullin testing for the diagnostic and prognostic evaluation of patients with acute dyspnea. *Eur Heart J*. 2012;33(17):2197-205.
19. Cavalu S, Popa A, Bratu I, Borodi G, Maghiar A. New evidences of key factors involved in “silent stones” etiopathogenesis and trace elements: microscopic, spectroscopic, and biochemical approach. *Biol Trace Elem Res*. 2015;168(2):311-20.
20. Tanzilli G, Arrivi A, Placanica A, Viceconte N, Cammisotto V, Nocella C, et al. Glutathione infusion before and 3 days after primary angioplasty blunts ongoing NOX2-mediated inflammatory response. *J Am Heart Assoc*. 2021;10(12):e020560.
21. Cavalu S, Damian G, Dansoreanu M. EPR study of non-covalent spin labeled serum albumin and hemoglobin. *Biophys Chem*. 2002;99(2):181-8.

22. World Health Organization. Global Health Observatory (GHO) data [Internet]. Disponível em: <https://www.who.int/data/gho/>
23. Scott RA, Freitag DF, Li L, Chu AY, Surendran P, Young R, et al. A genomic approach to therapeutic target validation identifies a glucose-lowering GLP1R variant protective for coronary heart disease. *Sci Transl Med*. 2016;8(341):341ra76.
24. Claassens DMF, Vos GJA, Bergmeijer TO, Hermanides RS, van 't Hof AWJ, van der Harst P, et al. A genotype-guided strategy for oral P2Y12 inhibitors in primary PCI. *N Engl J Med*. 2019;381(17):1621-31.
25. Pereira NL, Farkouh ME, So D, Lennon R, Geller N, Mathew V, et al. Effect of genotype-guided oral P2Y12 inhibitor selection vs conventional clopidogrel therapy on ischemic outcomes after percutaneous coronary intervention. *JAMA*. 2020;324(8):761.
26. Mangion K, Gao H, Husmeier D, Luo X, Berry C. Advances in computational modelling for personalised medicine after myocardial infarction. *Heart*. 2018;104(7):550-7.
27. Crea F, Vergallo R. Plaque erosion: towards precision medicine in acute coronary syndromes. *Int J Cardiol*. 2019;288:22-4.
28. Pasea L, Chung SC, Pujades-Rodriguez M, Moayyeri A, Denaxas S, Fox KAA, et al. Personalising the decision for prolonged dual antiplatelet therapy: development, validation and potential impact of prognostic models for cardiovascular events and bleeding in myocardial infarction survivors. *Eur Heart J*. 2017;38(14):1048-55.
29. Tong G, Liang Y, Xue M, Chen X, Wang J, An N, et al. The protective role of BFGF in myocardial infarction and hypoxia cardiomyocytes by reducing oxidative stress via Nrf2. *Biochem Biophys Res Commun*. 2020;527(1):15-21.
30. Oni-Orisan A, Alsaleh N, Lee CR, Seubert JM. Epoxyeicosatrienoic acids and cardioprotection: the road to translation. *J Mol Cell Cardiol*. 2014;74:199-208.
31. Wen Z, Zhan J, Li H, Xu G, Ma S, Zhang J, et al. Dual-ligand supramolecular nanofibers inspired by the renin-angiotensin system for the targeting and synergistic therapy of myocardial infarction. *Theranostics*. 2021;11(8):3725-41.
32. Montone RA, Russo M, Niccoli G. MINOCA: current perspectives. *Aging*. 2018;10(12):3044-5.

33. Mozaffarian D, Benjamin EJ, Go AS, Arnett DK, Blaha MJ, Cushman M, et al. Heart disease and stroke statistics—2016 update. *Circulation*. 2016;133(4):e38-360.
34. Research Councils UK. King's College London. Ancestry and biological informative markers for stratification of hypertension: The AIM HY Study [Internet]. Disponível em: <https://gtr.ukri.org/projects?ref=MR%2FM016560%2F1>
35. Duarte JD, Turner ST, Tran B, Chapman AB, Bailey KR, Gong Y, et al. Association of chromosome 12 locus with antihypertensive response to hydrochlorothiazide may involve differential YEATS4 expression. *Pharm J*. 2013;13(3):257-63.
36. Turner ST, Bailey KR, Fridley BL, Chapman AB, Schwartz GL, Chai HS, et al. Genomic association analysis suggests chromosome 12 locus influencing antihypertensive response to thiazide diuretic. *Hypertension*. 2008;52(2):359-65.
37. Liu J, Liu Z, Yu B, Xu F, Mo W, Zhou G, et al. B1-adrenergic receptor polymorphisms influence the response to metoprolol monotherapy in patients with essential hypertension. *Clin Pharmacol Ther*. 2006;80(1):23-32.
38. Muskalla AM, Suter PM, Saur M, Nowak A, Hersberger M, Krayenbuehl PA. G-protein receptor kinase 4 polymorphism and response to antihypertensive therapy. *Clin Chem*. 2014;60(12):1543-8.
39. Ganesh SK, Tragante V, Guo W, Guo Y, Lanktree MB, Smith EN, et al. Loci influencing blood pressure identified using a cardiovascular gene-centric array. *Hum Mol Genet*. 2013;22(8):1663-78.
40. Rimpelä JM, Kontula KK, Fyhrquist F, Donner KM, Tuiskula AM, Sarin AP, et al. Replicated evidence for aminoacylase 3 and nephrin gene variations to predict antihypertensive drug responses. *Pharmacogenomics*. 2017;18(5):445-58.
41. Ferrandi M, Molinari I, Torielli L, Padoani G, Salardi S, Rastaldi MP, et al. Adducin and ouabain-related gene variants predict the antihypertensive activity of Rostafuroxin, part 1: experimental studies. *Sci Transl Med*. 2010;2(18):18ra15.
42. Choi HD, Suh JH, Lee JY, Bae SK, Kang HE, Lee MG, et al. Effects of ACE and ADD1 gene polymorphisms on blood pressure response to hydrochlorothiazide: a meta-analysis. *Int J Clin Pharmacol Ther*. 2013;51(9):718-24.

43. Zhang W. Epigenetics of epithelial Na⁺ channel-dependent sodium uptake and blood pressure regulation. *World J Nephrol.* 2015;4(4):363-72.
44. Mattson DL, Liang M. From GWAS to functional genomics-based precision medicine. *Nat Rev Nephrol.* 2017;13(4):195-6.
45. Loganathan L, Gopinath K, Sankaranarayanan VM, Kukreti R, Rajendran K, Lee JK, et al. Computational and pharmacogenomic insights on hypertension treatment: rational drug design and optimization strategies. *Curr Drug Targets.* 2019;21(1):18-33.
46. Kokubo Y, Padmanabhan S, Iwashima Y, Yamagishi K, Goto A. Gene and environmental interactions according to the components of lifestyle modifications in hypertension guidelines. *Environ Health Prev Med.* 2019;24(1):19.
47. Horigan G, McNulty H, Ward M, Strain J, Purvis J, Scott JM. Riboflavin lowers blood pressure in cardiovascular disease patients homozygous for the 677CT polymorphism in MTHFR. *J Hypertens.* 2010;28(3):478-86.
48. Alderman M. Plasma renin activity levels in hypertensive persons: their wide range and lack of suppression in diabetic and in most elderly patients. *Am J Hypertens.* 2004;17(1):1-7.
49. Chittani M, Zaninello R, Lanzani C, Frau F, Ortu MF, Salvi E, et al. TET2 and CSMD1 genes affect SBP response to hydrochlorothiazide in never-treated essential hypertensives. *J Hypertens.* 2015;33(6):1301-9.
50. Egan BM, Basile JN, Rehman SU, Davis PB, Grob CH, Riehle JF, et al. Plasma renin test-guided drug treatment algorithm for correcting patients with treated but uncontrolled hypertension: a randomized controlled trial. *Am J Hypertens.* 2009;22(7):792-801.
51. Dumeny L, Vardeny O, Edelmann F, Pieske B, Duarte JD, Cavallari LH. NR3C2 genotype is associated with response to spironolactone in diastolic heart failure patients from the Aldo-DHF Trial. *Pharmacotherapy.* 2021;41(11):978-87.
52. Rydberg DM, Mejyr S, Loikas D, Schenck-Gustafsson K, von Euler M, Malmström RE. Sex differences in spontaneous reports on adverse drug events for common antihypertensive drugs. *Eur J Clin Pharmacol.* 2018;74(9):1165-73.
53. Gong Y, Wang Z, Beitelshees AL, McDonough CW, Langaee TY, Hall K, et al. Pharmacogenomic genome-wide meta-analysis of blood pressure

response to beta blockers in hypertensive African Americans. *Hypertension*. 2016;67(3):556-63.

54. Bazzell BG, Rainey WE, Auchus RJ, Zocco D, Bruttini M, Hummel SL, et al. Human urinary mRNA as a biomarker of cardiovascular disease. *Circ Genom Precis Med*. 2018;11(10):e002213.

55. Arnett DK, Davis BR, Ford CE, Boerwinkle E, Leiendecker-Foster C, Miller MB, et al. Pharmacogenetic association of the angiotensin-converting enzyme insertion/deletion polymorphism on blood pressure and cardiovascular risk in relation to antihypertensive treatment. *Circulation*. 2005;111(26):3374-83.

56. Shah S, Henry A, Roselli C, Lin H, Sveinbjörnsson G, Fatemifar G, et al. Genome-wide association and mendelian randomisation analysis provide insights into the pathogenesis of heart failure. *Nat Commun*. 2020;11(1):163.

57. Domínguez F, Cuenca S, Bilinska Z, Toro R, Villard E, Barriales-Villa R, et al. Dilated cardiomyopathy due to BCL2-associated athanogene 3 (BAG3) mutations. *J Am Coll Cardiol*. 2018;72(20):2471-81.

58. Maurer MS, Schwartz JH, Gundapaneni B, Elliott PM, Merlini G, Waddington-Cruz M, et al. Tafamidis treatment for patients with transthyretin amyloid cardiomyopathy. *N Engl J Med*. 2018;379(11):1007-16.

59. Glick D, deFilippi CR, Christenson R, Gottdiener JS, Seliger SL. Long-term trajectory of two unique cardiac biomarkers and subsequent left ventricular structural pathology and risk of incident heart failure in community-dwelling older adults at low baseline risk. *JACC Heart Fail*. 2013;1(4):353-60.

60. Drum CL, Tan WKY, Chan S, Pakkiri LS, Chong JPC, Liew O, et al. Thymosin beta-4 is elevated in women with heart failure with preserved ejection fraction. *J Am Heart Assoc*. 2017;6(7):e005586.

61. Feng SD, Jiang Y, Lin ZH, Lin PH, Lin SM, Liu QC. Diagnostic value of brain natriuretic peptide and endorphin plasma concentration changes in patients with acute left heart failure and atrial fibrillation. *Medicine (Baltimore)*. 2017;96(39):e7526.

62. Felker GM, Mentz RJ, Teerlink JR, Voors AA, Pang PS, Ponikowski P, et al. Serial high sensitivity cardiac troponin T measurement in acute heart failure: insights from the RELAX-AHF study. *Eur J Heart Fail*. 2015;17(12):1262-70.

63. Lopez-Andrés N, Rossignol P, Iraqi W, Fay R, Nuée J, Ghio S, et al. Association of galectin-3 and fibrosis markers with long-term cardiovascular outcomes in patients with heart failure, left ventricular dysfunction, and

dyssynchrony: insights from the CARE-HF trial. *Eur J Heart Fail.* 2012;14(1):74-81.

64. Núñez J, Llàcer P, García-Blas S, Bonanad C, Ventura S, Núñez JM, et al. CA125-guided diuretic treatment versus usual care in patients with acute heart failure and renal dysfunction. *Am J Med.* 2020;133(3):370-80.e4.

65. Gaggin HK, Motiwala S, Bhardwaj A, Parks KA, Januzzi JL. Soluble concentrations of the interleukin receptor family member ST2 and beta-blocker therapy in chronic heart failure. *Circ Heart Fail.* 2013;6(6):1206-13.

66. Albert CL, Tang WHW. Metabolic biomarkers in heart failure. *Heart Fail Clin.* 2018;14(1):109-18.

67. Du Z, Shen A, Huang Y, Su L, Lai W, Wang P, et al. 1H-NMR-based metabolic analysis of human serum reveals novel markers of myocardial energy expenditure in heart failure patients. *PLoS One.* 2014;9(2):e88102.

68. Hunter WG, Kelly JP, McGarrah RW, Khouri MG, Craig D, Haynes C, et al. Metabolomic profiling identifies novel circulating biomarkers of mitochondrial dysfunction differentially elevated in heart failure with preserved versus reduced ejection fraction: evidence for shared metabolic impairments in clinical heart failure. *J Am Heart Assoc.* 2016;5(8):e003190.

69. Wang J, Li Z, Chen J, Zhao H, Luo L, Chen C, et al. Metabolomic identification of diagnostic plasma biomarkers in humans with chronic heart failure. *Mol Biosyst.* 2013;9(10):2618-26.

70. Desmoulin F, Galinier M, Trouillet C, Berry M, Delmas C, Turkieh A, et al. Metabonomics analysis of plasma reveals the lactate to cholesterol ratio as an independent prognostic factor of short-term mortality in acute heart failure. *PLoS One.* 2013;8(5):e60737.

71. Ahmad T, Voora D, Becker RC. The pharmacogenetics of antiplatelet agents: towards personalized therapy? *Nat Rev Cardiol.* 2011;8(10):560-71.

72. Olivotto I, Oreziak A, Barriales-Villa R, Abraham TP, Masri A, Garcia-Pavia P, et al. Mavacamten for treatment of symptomatic obstructive hypertrophic cardiomyopathy (EXPLORER-HCM): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet.* 2020;396(10253):759-69.

73. Tang WHW, Wang Z, Fan Y, Levison B, Hazen JE, Donahue LM, et al. Prognostic value of elevated levels of intestinal microbe-generated metabolite trimethylamine N-oxide in patients with heart failure. *J Am Coll Cardiol.* 2014;64(18):1908-14.

74. Biddinger A, Rocklin M, Coselli J, Milewicz DM. Familial thoracic aortic dilatations and dissections: a case control study. *J Vasc Surg.* 1997;25(3):506-11.
75. Renard M, Francis C, Ghosh R, Scott AF, Witmer PD, Adès LC, et al. Clinical validity of genes for heritable thoracic aortic aneurysm and dissection. *J Am Coll Cardiol.* 2018;72(6):605-15.
76. Johnson KB, Wei W, Weeraratne D, Frisse ME, Misulis K, Rhee K, et al. Precision medicine, AI, and the future of personalized health care. *Clin Transl Sci.* 2021;14(1):86-93.
77. Sethi Y, Patel N, Kaka N, Desai A, Kaiwan O, Sheth M, et al. Artificial intelligence in pediatric cardiology: a scoping review. *J Clin Med.* 2022;11(23):7072.
78. de Marvao A, Dawes TJ, Howard JP, O'Regan DP. Artificial intelligence and the cardiologist: what you need to know for 2020. *Heart.* 2020;106(6):399-400.
79. Jorgensen AL, FitzGerald RJ, Oyee J, Pirmohamed M, Williamson PR. Influence of CYP2C9 and VKORC1 on patient response to warfarin: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One.* 2012;7(8):e44064.
80. Cooper GM, Johnson JA, Langaee TY, Feng H, Stanaway IB, Schwarz UI, et al. A genome-wide scan for common genetic variants with a large influence on warfarin maintenance dose. *Blood.* 2008;112(4):1022-7.
81. Zaiou M, el Amri H. Cardiovascular pharmacogenetics: a promise for genomically-guided therapy and personalized medicine. *Clin Genet.* 2017;91(3):355-70.
82. Oqueli E, Hiscock M, Dick R. Clopidogrel resistance. *Heart Lung Circ.* 2007;16 Suppl 2:S17-28.
83. Mega JL, Hochholzer W, Frelinger AL, Kluk MJ, Angiolillo DJ, Kereiakes DJ, et al. Dosing clopidogrel based on CYP2C19 genotype and the effect on platelet reactivity in patients with stable cardiovascular disease. *JAMA.* 2011;306(20):2221-8.
84. Kimmel SE, French B, Kasner SE, Johnson JA, Anderson JL, Gage BF, et al. A pharmacogenetic versus a clinical algorithm for warfarin dosing. *N Engl J Med.* 2013;369(24):2283-93.

85. Pirmohamed M, Burnside G, Eriksson N, Jorgensen AL, Toh CH, Nicholson T, et al. A randomized trial of genotype-guided dosing of warfarin. *N Engl J Med*. 2013;369(24):2294-305.
86. Lau E, Wu JC. Omics, big data, and precision medicine in cardiovascular sciences. *Circ Res*. 2018;122(9):1165-8.
87. Leopold JA, Loscalzo J. Emerging role of precision medicine in cardiovascular disease. *Circ Res*. 2018;122(9):1302-15.
88. Sohag MMH, Raqib SM, Akhmad SA. OMICS approaches in cardiovascular diseases: a mini review. *Genom Inform*. 2021;19(1):e13.
89. Mirnezami R, Nicholson J, Darzi A. Preparing for precision medicine. *N Engl J Med*. 2012; 366:489–491.
90. Fuster V. A first dilemma in cardiovascular medicine: Adherence versus personalized therapy. *J Am Coll Cardiol*. 2014; 64:1059–1060.
91. Bosworth HB, Granger BB, Mendys P, et al. Medication adherence: A call for action. *Am Heart J*. 2011; 162:412–424.

CAPÍTULO 6

TECNOLOGIAS EMERGENTES EM IMAGEM CARDIOVASCULAR PARA ANÁLISE DE DOENÇAS DO CORAÇÃO

João Carlos Matos Pinto Junior

RESUMO

Nos últimos anos, as técnicas de imagem cardiovascular passaram por avanços significativos, proporcionando aos cardiologistas ferramentas diagnósticas mais sofisticadas e precisas para a análise de doenças cardíacas. Entre essas inovações destacam-se a ressonância magnética cardíaca (RMC), a tomografia computadorizada cardíaca (TCC), a ecocardiografia avançada e os métodos híbridos como PET/CT e PET/MR, que ampliam a capacidade de diagnóstico precoce e monitoramento terapêutico. A ressonância magnética cardíaca consolidou-se como uma das modalidades de maior acurácia para avaliação estrutural e funcional do coração. O uso de mapeamento paramétrico (T1, T2 e T2*), por exemplo, permite identificar alterações teciduais precoces, antes mesmo de sintomas clínicos. Essa técnica é especialmente relevante em cardiomiopatias, miocardites e doenças infiltrativas, como a amiloidose cardíaca. A tomografia computadorizada cardíaca, por sua vez, evoluiu tanto na qualidade da imagem quanto na redução de dose de radiação. Novos algoritmos de reconstrução e análise automatizada oferecem uma avaliação detalhada da anatomia coronariana e caracterização de placas ateroscleróticas. Na ecocardiografia, novas técnicas vêm se tornando ferramentas essenciais na prática clínica, com grande valor na detecção precoce de disfunção miocárdica subclínica, especialmente em pacientes oncológicos ou com cardiomiopatias genéticas. A ecocardiografia tridimensional em tempo real e o uso de contraste ultrassonográfico também aprimoraram a análise da função ventricular e da perfusão miocárdica. Já os métodos híbridos, como PET/CT e PET/MR, oferecem informações anatômicas e metabólicas combinadas, sendo extremamente úteis na avaliação de inflamação ativa em miocardites, vasculites e em doenças infiltrativas, além de sua aplicação na avaliação de viabilidade miocárdica e perfusão em pacientes com doença coronariana complexa. A integração dessas novas tecnologias com ferramentas de inteligência artificial e análise quantitativa automatizada vem proporcionando aos cardiologistas uma abordagem diagnóstica mais acurada e personalizada, impactando diretamente na definição de estratégias terapêuticas precoces e no prognóstico cardiovascular.

Palavras-chave: Doenças cardiovasculares. Imagem cardiovascular. Ressonância magnética cardíaca. Ecocardiografia. Diagnóstico por imagem.

1. IMAGEM DIAGNÓSTICA: PRIMEIROS AVANÇOS

A imagem diagnóstica é capaz de influenciar positivamente a saúde geral, a morbidade e a qualidade de vida da população por meio de métodos preventivos e eficazes. Nesse caso, a imagem cardiovascular é usada como meio de prevenção no lugar de uma estratégia reativa para reduzir problemas cardiovasculares, identificando as preocupações precocemente. Os pontos fortes, as limitações e a variedade de opções de imagem, no entanto, podem ser um obstáculo para o clínico. Desde o desenvolvimento inicial, as técnicas de imagem padrão são a ecocardiograma por ultrassom, o raio-X, a tomografia computadorizada (TC), os exames nucleares, a ressonância magnética (RM) e o cateterismo¹.

A ideia da tecnologia de imagem existe desde a década de 1880, mas, frequentemente, essas tecnologias avançariam e se traduziriam para avaliar o coração várias décadas depois². O ecocardiograma, por exemplo, foi desenvolvido em 1880, mas não era clinicamente relevante até a década de 1950. A princípio, ele foi criado para ser um teste diagnóstico – um exame de avaliação da função cardíaca, estrutura e hemodinâmica. Usando ultrassom, também conhecido como sonografia, o ecocardiograma produz ondas sonoras de alta frequência que refletem do coração para o transdutor para criar uma imagem do coração³.

Vários tipos de ecocardiograma atualmente estão disponíveis, como o transtorácico (ETT), o tridimensional (3D), o intracardiaco (ICE), o modo M, o transesofágico (ETE), o Doppler e o de estresse, cada um com benefícios específico⁴. Suas vantagens correspondem a uma imagem mais detalhada em relação ao raio-X e nenhuma exposição à radiação. O gráfico em movimento também fornece informações adicionais sobre o bombeamento das câmaras do coração e a estrutura das paredes. Aneurisma da aorta abdominal/torácica, coágulos sanguíneos, pericardite, derrame pericárdico e doença cardíaca valvular são apenas alguns exemplos do que o exame normalmente rastreia⁵.

Desenvolvida em 1895, a radiografia cardíaca – mais conhecida como radiografia de tórax (RXC) – cria uma imagem do coração, pulmões e ossos ao redor por meio de feixes de radiação. São indicadas, principalmente, para detectar a anatomia da aorta, veias pulmonares e artérias pulmonares. Em relação à produção de imagem, o corpo varia em profundidade e espessura das estruturas do tecido. Por isso, as quantidades de radiação são absorvidas de diferentes formas⁶. Tecidos moles – como sangue, gordura, pele, músculo –, por exemplo, geralmente aparecem em tom cinza escuro, enquanto os ossos são brancos. As RXCs são mais indicadas a pacientes com dispneia, tosse persistente ou angina. Sua varredura é rápida, direta, relativamente acessível e generalizável, rastreando possíveis condições responsáveis pelos sintomas⁷.

O primeiro tomógrafo computadorizado foi inventado na década de 1960, sendo aplicado clinicamente no início da década de 1970. O exame mescla uma sequência de cortes transversais do coração e vasos sanguíneos circundantes por meio de imagens de raios-X. Uma diferença significativa para a RXC é que a TC cardíaca pode criar ilustrações 3D, com o objetivo de fornecer imagens detalhadas de vasos sanguíneos, tecidos moles e ossos em menos de 20 minutos⁸. Quanto aos tipos de tomografia computadorizada, a cintilografia de cálcio da artéria coronária (CAC) detecta a presença e as proporções de placa nas artérias, enquanto o angiograma de TC coronária (CTA) quantifica a quantidade de placa calcificada e não calcificada, indicando a gravidade da estenose. As TCs cardíacas são geralmente solicitadas nos casos de angina, aterosclerose, doença arterial coronária (DAC), dislipidemia e doença arterial coronária obstruída^{8,9}.

Na década de 1960, a tomografia computadorizada por emissão de fóton único (SPECT) foi desenvolvida em conjunto com a TC, se tornando clinicamente relevante na década de 1970. Antes da tomografia SPECT, um traçador radiomarcado – que emite raios gama – é injetado na corrente sanguínea para coletar informações e exibir imagens do coração nas seções transversais da TC. O objetivo é descartar perfusão, tecido cicatricial ou verificar se o bypass ou outros procedimentos de cirurgia cardíaca estão atuando devidamente¹⁰. Conhecido como perfusão SPECT cardíaca, esse teste específico é normalmente realizado com o uso de um teste de estresse cardíaco para examinar o estado funcional do coração em repouso e sob atividade ou estresse¹¹. A SPECT pode ser solicitada quando o paciente apresentar sintomas de doença cardíaca, para avaliar o risco de infarto do miocárdio ou investigar músculo cardíaco danificado por meio do exame do fluxo sanguíneo¹⁰.

Após o desenvolvimento da SPECT, a tomografia por emissão de pósitrons (PET) foi lançada¹². Da forma semelhante, a PET corresponde a uma técnica de imagem nuclear e molecular que injeta um pequeno traçador radioativo para circular pelo coração. Sua diferença com a SPECT é o tipo de radiotraçador utilizado. Enquanto a SPECT mede raios gama, as varreduras PET produzem pósitrons¹³. No processo de PET scan, o radiotraçador é injetado e o computador detecta a radiação do traçador para determinar danos ao tecido, viabilidade e acúmulo anormal de substâncias antes de produzir uma imagem. Conhecido como viabilidade cardíaca do PET, esse tipo específico de teste avalia se as células cardíacas estão saudáveis e totalmente funcionais¹⁴.

Tanto a SPECT quanto o PET scan são benéficos pela quantidade de informações detalhadas sobre o fluxo sanguíneo. Eles podem diagnosticar sintomas de doença cardíaca ou determinar o comprometimento cardíaco de um indivíduo com histórico de infarto do miocárdio (IM), sendo são particularmente úteis na progressão de doenças cardíacas, ao caracterizarem, por exemplo, artérias coronárias ocluídas^{10,13}.

Em 1981, foram obtidas as primeiras imagens de ressonância magnética (RM) do coração humano, mas com qualidade inferior às geradas por outras tecnologias da época¹⁵. Melhorias de hardware e técnicas de inversão dupla contribuíram, posteriormente, para capacitar a RM a criar imagens não invasivas, por meio de campos magnéticos que impulsionam os átomos de hidrogênio a se alinharem temporariamente. A radiofrequência é então pulsada, estimulando os prótons fora do equilíbrio devido à tensão contra a força do campo magnético. Os sensores de temperatura de fibra óptica da RM detectam a energia e descrevem imagens transversais¹⁶. A unidade de medida usada para quantificar a potência do campo magnético é chamada de Tesla (T), variando tipicamente de 1,5 a 3 T¹⁷.

As diferenças na atividade do próton permitem que os sensores da RM detectem a energia, que se traduz em imagens na tela que o radiologista pode revisar e interpretar. Tipos distintos de exames incluem RM de viabilidade cardíaca, de função ventricular direita e esquerda, de perfusão de estresse, de avaliação estrutural e angiograma. Um exame de RM auxilia a avaliação da função do coração, estrutura, do padrão de batimento, do bloqueio de artérias ou de danos ao músculo cardíaco. Uma vantagem significativa em relação a outros exames é a ausência de radiação e contraste de iodo extenuante¹⁷.

Descoberto em 1929, o cateterismo cardíaco – também conhecido como angiografia cardíaca – não se tornou clinicamente relevante até a década de 1980^{18,19}. Tipo de imagem cardíaca invasiva, o cateterismo cardíaco utiliza um tubo fino e flexível, chamado cateter, aplicado em um vaso sanguíneo – geralmente a veia femoral – que é guiado até o coração para diagnosticar ou tratar problemas cardíacos. Ele é capaz de detectar estenose, arritmias irregulares e captar informações importantes sobre o funcionamento geral do músculo cardíaco, válvulas e vasos. Seus tipos correspondem a angiograma coronário ou angiografia, reserva de fluxo fracionada (FFR), ultrassom intravascular (IVUS), tomografia de coerência óptica (OCT) e testes de função vascular, incluindo testes de função endotelial e índice de resistência microcirculatória²⁰.

O cateterismo cardíaco pode ser usado para tratamento envolvendo angioplastia, colocação de stent, reparo/substituição de válvula cardíaca e testes diagnósticos. Ao contrário de outras técnicas de imagem, a cateterização é um procedimento invasivo. Além disso, pode vir com complicações relacionadas à intervenção coronária, como hematoma ou sangramento retroperitoneal, dissecação induzida por cateter – como dissecação vascular –, arritmias, danos renais, entre outros²¹.

2. CENÁRIO EM EVOLUÇÃO

Uma das principais causas de mortalidade e morbidade geral no mundo, a doença cardiovascular (DCV) exige uma avaliação em várias etapas, incluindo histórico médico, exame físico, histórico familiar, testes de laboratórios e, muitas vezes, exames de imagem. Com a evolução do campo

da cardiologia e novos avanços na terapia, a tomada de decisão do profissional de saúde se tornou mais desafiadora. Em contrapartida, a introdução e o desenvolvimento de novas tecnologias facilitaram a avaliação e a prevenção²³. Conforme mencionado, a origem da imagem multimodal – uma área que contribui continuamente para a evolução do diagnóstico cardiovascular – remete a 1895, quando Roentgen capturou a primeira imagem de radiação da mão de sua esposa. Desde então, o campo evoluiu de raios X para tomografia computadorizada (TC), ressonância magnética (RM) e estudos nucleares. Esses avanços, desenvolvidos e refinados nas últimas décadas, forneceram uma nova perspectiva sobre o diagnóstico e os avanços no tratamento e marcaram um marco na história da imagem médica²⁴.

A inteligência artificial (IA) foi introduzida pela primeira vez na Segunda Guerra Mundial, quando Alan Turing projetou a máquina que quebraria o código Enigma e se perguntou se, no futuro, as máquinas seriam capazes de realizar diferentes processos complexos e, sendo um deles, a capacidade de racionalizar. O desenvolvimento de máquinas que realizam processos cada vez mais complexos tornou as disciplinas atuais mais gerenciáveis e especializadas. O aprendizado de máquina representa uma faceta da IA que opera sem a necessidade de programação explícita²⁵.

Em estudos de imagem cardíaca, as técnicas de aprendizado de máquina encontram ampla aplicação, realizando várias tarefas, como estimar a idade biológica do coração, prever o risco de doença cardíaca e a insuficiência cardíaca. O aprendizado profundo, um subconjunto do aprendizado de máquina, emula o funcionamento do cérebro humano, exibindo eficiência superior na execução de tarefas simples e complexas em comparação com sistemas alternativos. Os modelos de aprendizado profundo dispensam a necessidade de engenharia de recursos, um requisito frequentemente associado aos modelos clássicos de aprendizado de máquina^{23,26}.

A imagem cardiovascular faz alusão a diferentes métodos desenvolvidos, sendo agora usada para estudar a anatomia, função, fisiologia e estrutura do coração. Raios-X, TC cardíaca, RM cardíaca e ecocardiografia são técnicas atuais usadas para avaliar o coração, e cada uma é usada para avaliar diferentes perspectivas. A imagem nuclear é um campo em desenvolvimento, aplicada com mais frequência devido à sua natureza não invasiva e capacidade de oferecer funcionalidade e fisiologia cardíaca de diferentes pontos de vista^{26,27}. Ela também pode ser interpretada por IA, o que melhora cada vez mais a avaliação geral do paciente. Ter acesso a informações que mostram a evolução dessas tecnologias na cardiologia permite não só aos seus avanços nas últimas décadas, mas também reconhecer as oportunidades que serão geradas futuramente²⁷.

2.1 Ecocardiografia

A ecocardiografia é frequentemente o recurso de primeira linha para análise da estrutura e função cardíaca, dada a alta resolução temporal e espacial, portabilidade, custo-efetividade e ausência de radiação ionizante. Nas últimas décadas, a ecocardiografia viu o surgimento da ecocardiografia tridimensional (3D) para a avaliação quantitativa da função ventricular esquerda (VE) e doença cardíaca estrutural²⁸. Comparada à ecocardiografia bidimensional (2D), a ecocardiografia 3D de volume total em tempo real não usa suposições geométricas sobre a geometria do VE, tornando-a um meio mais preciso e reprodutível de medir os volumes do VE e a função sistólica e tem boa correlação com a RMC^{29,30}.

Além disso, os volumes do VE e a fração de ejeção (FE), derivados da ecocardiografia 3D, apresentaram uma associação mais forte com os resultados clínicos do que aqueles derivados da ecocardiografia 2D³¹. Ideal para avaliar a função da válvula, dada a anatomia não planar e as alterações espaciais resultantes da doença cardíaca valvar, ecocardiografia tridimensional também fornece uma visão mecanicista significativa sobre a regurgitação mitral funcional e isquêmica ao demonstrar desarranjos na complexa relação dos folhetos da valva mitral, inserções cordais, músculos papilares e miocárdio do VE²⁸.

Nova subespecialidade em imagens cardíacas, a ecocardiografia intervencionista, por sua vez, frequentemente emprega a ecocardiografia transesofágica 3D para a avaliação em tempo real da anatomia da valva, que é essencial para orientar intervenções valvares percutâneas, como a substituição da valva aórtica transcatheter (TAVR)^{32,33}, reparo do clipe da valva mitral^{34,35} e, mais recentemente, a implantação da valva mitral e tricúspide transcatheter³⁶⁻³⁸.

Avanços na análise baseada em imagem da dinâmica miocárdica local, incluindo imagens teciduais Doppler (DTI) e ecocardiografia de rastreamento de manchas (STE), permitiram a avaliação quantitativa da disfunção miocárdica subclínica³⁹. A deformação miocárdica, medida por deformação e taxa de deformação usando DTI e STE, verificou que reduções precoces na deformação radial e longitudinal e na taxa de deformação entre pacientes submetidos a tratamentos oncológicos cardiotoxicos, como antraciclina, taxanos e trastuzumabe, precedem reduções na FE e são, portanto, capazes de detectar disfunção subclínica do VE prognosticamente importante⁴⁰.

Da mesma forma, a deformação longitudinal global (GLS) no STE tem sido útil na estratificação de risco de pacientes com estenose aórtica (EA) grave assintomática e FE preservada, de modo que o GLS do VE prejudicado foi associado a um risco maior de desenvolver sintomas e precisar de intervenção na válvula aórtica em comparação a pacientes com GLS do VE normal⁴¹. A detecção de dissincronia do VE com DTI ou STE, por sua vez, tem sido relacionada à sobrevivência a longo prazo e é usada para otimizar

a terapia de ressincronização cardíaca em pacientes com insuficiência cardíaca (IC) sistólica avançada^{42,43}.

As diferenças regionais na dinâmica miocárdica avaliadas por STE têm sido esclarecedoras para a detecção do envolvimento cardíaco em doenças sistêmicas, como a amiloidose, que exibe um padrão característico de preservação apical⁴⁴. O uso de STE para análise de deformação e taxa de deformação para quantificar a contração e o relaxamento miocárdico durante a ecocardiografia de estresse também é uma área ativa de investigação clínica⁴⁵.

Devido ao tamanho compacto, a portabilidade excepcional e a facilidade de uso, o ultrassom cardíaco no local de atendimento (POCUS) também é cada vez mais utilizado em ambientes como salas de emergência e ambientes de cuidados intensivos para fornecer diagnóstico rápido à beira do leito de patologia cardiovascular⁴⁶. Essa tecnologia foi implantada com sucesso para melhorar o acesso ao atendimento em regiões remotas com recursos limitados, assim como um meio de diminuir a transmissão ao avaliar complicações cardíacas durante a pandemia de COVID-19⁴⁷.

2.2 Tomografia computadorizada cardíaca

O uso da CCT na prática clínica aumentou de forma significativa no século XXI. A introdução da tomografia computadorizada multidetectores (MDCT) em 1998 foi um salto evolutivo para a imagem anatômica e levou ao crescimento exponencial da tecnologia na década seguinte. O padrão mínimo atual para angiografia cardíaca por TC (CCTA) é uma MDCT de 64 cortes, que foi disponibilizada pela primeira vez em 2005. Em 2008, os avanços na tecnologia de TC resultaram em scanners MDCT de 256 e 320 cortes, capazes de capturar todo o coração em uma a duas rotações. Isso reduziu drasticamente o tempo de aquisição e o artefato da imagem⁴⁸.

Além disso, a alta resolução espacial e temporal da CCTA é ideal para a avaliação da doença arterial coronária (DAC). Semelhante ao cateterismo cardíaco, a CCTA fornece uma avaliação anatômica da DAC e do grau de estenose luminal, mas, ao contrário da angiografia invasiva, a CCTA também revela a carga e a composição da placa dentro da parede do vaso. Essas capacidades tornam a CCTA altamente sensível (sensibilidade de 95–99%) para a identificação de DAC obstrutiva e não obstrutiva e proporciona um alto valor preditivo negativo para a exclusão da doença^{49,50}.

Essa percepção não invasiva sobre a carga de DAC pode ser usada efetivamente para gerenciar e prognosticar pacientes. Por exemplo, a DAC não obstrutiva, que não provocaria alterações isquêmicas na imagem funcional, mas é prontamente identificada pela CCTA, tem sido associada ao aumento de eventos cardíacos adversos, particularmente entre mulheres, mesmo na ausência de DAC obstrutiva. A demonstração de doença não obstrutiva também reclassificaria efetivamente esses pacientes para a prevenção secundária, em vez de primária, de DAC, o que tem implicações para o gerenciamento médico, como terapia com estatina⁵¹⁻⁵³.

A quantificação e caracterização da placa aterosclerótica é outra função da CCTA. Características de placa de alto risco, como remodelação positiva, calcificação irregular e placa de baixa atenuação, permitiram identificar lesões coronárias vulneráveis que estão associadas a um risco aumentado de síndrome coronariana aguda (SCA)⁵⁴⁻⁵⁶. Atualmente, pesquisas estão sendo conduzidas em novas técnicas analíticas para facilitar a detecção e quantificação da inflamação pericoronária e atividade da placa aterosclerótica na CCTA, o que pode melhorar ainda mais a previsão de risco cardíaco e otimizar os resultados clínicos em pacientes com DAC⁵⁷.

Em comparação há 20 anos, as melhorias na tecnologia do scanner, técnicas de aquisição e software de reconstrução iterativa minimizaram coletiva e significativamente a exposição à radiação durante a CCTA⁵⁸. Embora a CCTA fosse inicialmente capaz de produzir uma avaliação anatômica da DAC, a aplicação da dinâmica de fluidos computacional e aprendizado de máquina aos seus conjuntos de dados oferece uma estimativa não invasiva da reserva de fluxo fracionada (CT-FFR) e identificação de lesões hemodinamicamente significativas e limitantes de fluxo⁵⁹. A CT-FFR avalia a resistência e o fluxo ao longo das artérias coronárias para identificar isquemia específica da lesão, sendo validada em ensaios com boa correlação com a FFR invasiva⁶⁰. A integração da CT-FFR com a CCTA permite uma avaliação anatômica e funcional da DAC com um único teste e resulta em maior precisão diagnóstica e especificidade para classificação de estenose coronária limitante de fluxo do que a CCTA sozinha, o que é importante para orientar o tratamento do paciente^{61,62}.

O uso combinado de CCTA e CT-FFR demonstrou atuação eficaz no laboratório de cateterismo, reduzindo a necessidade de avaliação invasiva de pacientes sem isquemia específica da lesão⁶³. O CT-FFR também tem implicações prognósticas, de modo que pacientes com DAC e CT-FFR normal ($> 0,80$) têm taxas mais baixas de eventos cardíacos adversos do que aqueles com valores anormais de $CT-FFR \leq 0,80$ ⁶⁴. Quando as características adversas da placa na CCTA são integradas aos resultados do CT-FFR, a estratificação prognóstica é superior a qualquer componente isoladamente⁶⁵.

A perfusão miocárdica por TC (CTP) com estresse farmacológico oferece uma avaliação combinada da anatomia e fisiologia cardíaca. Semelhante à RMC, a imagem de CTP realizada imediatamente após a administração do contraste pode revelar hiporrealece, correspondente a defeitos de perfusão, enquanto a imagem tardia, adquirida 5 a 10 minutos após a administração do contraste, pode mostrar hiperrealce regional indicando áreas de necrose miocárdica ou cicatriz⁶⁶. Comparado à CCTA sozinha, a CTP aumenta a precisão diagnóstica para a detecção ou exclusão de isquemia⁶⁷. Ela também apresenta desempenho comparável à RMC e PET e supera a SPECT para a avaliação de DAC hemodinamicamente significativa. Apesar dessas vantagens, os desafios operacionais, a variação nos valores quantitativos, a disponibilidade do scanner e a experiência

necessária limitaram a adoção generalizada da CTP na prática clínica de rotina⁶⁸.

A TC cardíaca também desempenhou um papel fundamental na avaliação e tratamento de doenças cardíacas estruturais. A resolução isotrópica da TC cardíaca permite a manipulação de imagens em qualquer plano ou orientação sem distorção, produzindo uma avaliação real de imagem 3D do coração e da anatomia circundante. Essa capacidade gerou um aumento da utilização da TC cardíaca para orientar intervenções percutâneas para doença cardíaca valvar, doença cardíaca congênita e fibrilação atrial. Em pacientes com estenose aórtica grave, a TC cardíaca melhorou significativamente o processo de planejamento pré-procedimento antes da TAVR e forneceu uma visão única sobre complicações pós-TAVR, como trombose aguda e subaguda e infecção⁶⁹⁻⁷². Recentemente, a TC cardíaca foi usada em pacientes com doença da valva mitral e tricúspide antes de intervenções transcater⁷³.

A TC cardíaca fornece informações detalhadas sobre a anatomia cardíaca e suas dimensões para otimizar o dimensionamento do dispositivo, além de mostrar considerações anatômicas que podem determinar as rotas de acesso vascular e reduzir o risco de complicações processuais. Em pacientes com fibrilação atrial (FA), ela é indicada para delinear a anatomia da veia pulmonar antes da ablação, avaliar trombo intracardíaco e visualizar a morfologia do apêndice atrial esquerdo^{74,75}.

As medições de TC pré-procedimento são relevantes para a implantação bem-sucedida de dispositivos de exclusão de apêndice em pacientes com contraindicações para anticoagulação de longo prazo⁷⁶. A TC cardíaca também está se mostrando promissora para a detecção de vasculopatia de aloenxerto cardíaco após transplante cardíaco e identificação de complicações cardiomecânicas entre pacientes com suspeita de mau funcionamento do dispositivo de assistência ventricular esquerda (LVAD)^{77,78}.

2.3 Ressonância magnética cardíaca

A imagem de RMC é uma modalidade versátil para avaliação de doença cardíaca. Historicamente, a RMC tem sido reservada para a avaliação de cardiopatia congênita complexa, tumores cardíacos e doença pericárdica⁷⁹⁻⁸¹. Ao longo do tempo, no entanto, a RMC demonstrou ser superior a outras modalidades não invasivas para a avaliação da morfologia e função biventricular e considerada o padrão de referência para quantificação de volumes ventriculares⁸². A capacidade de caracterizar tecidos e identificar cicatriz miocárdica, fibrose, edema e inflamação tornam esse método de imagem único. Como resultado, as principais indicações para uma avaliação de RMC incluem: investigação de miocardite e cardiomiopatias; avaliação de DAC e isquemia; e avaliação da viabilidade miocárdica⁸³.

A imagem de RMC é uma ferramenta de diagnóstico incomparável na avaliação de cardiomiopatias e miocardite. A presença e a extensão da

imagem de realce tardio de gadolínio (LGE) contribuem efetivamente na diferenciação da doença cardíaca isquêmica da não isquêmica⁸⁴. As cardiomiopatias não isquêmicas demonstram padrões distintos de LGE, como LGE em uma distribuição não coronária envolvendo o miocárdio médio, epicárdio e/ou localizações subendocárdicas difusas. Avanços na imagem e mapeamento de T1, T2 e T2*, que detectam distúrbios infiltrativos, inflamação e edema, também fornecem insights sobre etiologias não isquêmicas. A imagem T2 do miocárdio, por exemplo, se correlaciona com o conteúdo de água livre do miocárdio, o que pode ser valioso na identificação de pacientes com miocardite aguda^{85,86}.

A sensibilidade da RMC para a detecção de miocardite aguda também foi aumentada pelos mapas paramétricos T1 e T2, superando os Critérios Lake Louise originais, que dependem predominantemente de imagens de LGE⁸⁷. Nos últimos anos, o mapeamento T1 também ganhou aplicação clínica para a detecção de amiloidose cardíaca^{88,89}. Embora o LGE seja útil nesse caso, o padrão característico de realce subendocárdico difuso pode não estar sempre presente ou pode ocorrer tardiamente no processo da doença. O mapeamento T1 sem contraste pode ser valioso para identificar infiltração de amiloide em um estágio inicial, mas também é benéfico em pacientes com insuficiência renal, caso em que o gadolínio pode ser contraindicado. O mapeamento T1 quantitativo produz tempos T1 superiores em indivíduos com amiloide cardíaca em comparação com controles normais. Uma RMC de 1,5 T, um limiar T1 miocárdico sem contraste de 1020 ms tem precisão maior que 90% para envolvimento cardíaco em pacientes com amiloide⁸⁷.

Essas técnicas de mapeamento quantitativo também demonstraram aplicação no diagnóstico de rejeição de transplante cardíaco; cardiomiopatia hipertrófica; acúmulo de ferro no miocárdio na hemocromatose, anemia falciforme e beta-talassemia major; e no envolvimento cardíaco em doenças sistêmicas, como sarcoidose e doença de Fabry⁹⁰⁻⁹².

O LGE em uma distribuição de artéria coronária é uma característica marcante do infarto do miocárdio em DAC. Com oclusão prolongada da artéria coronária, um infarto subendocárdico pode progredir de forma transmural, exibindo, portanto, realce transmural. No cenário de DAC, a carga de LGE pode fornecer informações prognósticas importantes antes da terapia de revascularização. Em estudo, Kim et al⁹³ revelaram que a extensão do LGE transmural é inversamente proporcional à probabilidade de recuperação funcional do miocárdio após a terapia de revascularização.

Essas descobertas foram validadas por outros estudos, que mostraram que o miocárdio com infarto subendocárdico (LGE abrangendo $\leq 25\%$ da espessura da parede) tem uma maior associação com a recuperação funcional após a revascularização do que o miocárdio. Isso demonstra infarto transmural (LGE abrangendo $\geq 75\%$ da espessura da parede), com o último grupo apresentando quase nenhuma melhora na contratilidade, apesar da revascularização. Portanto, o LGE fornece um

método não invasivo valioso para estratificar indivíduos com infarto do miocárdio nos quais a revascularização pode oferecer benefícios potenciais^{94,95}.

A RMC de estresse conta com excelente valor diagnóstico e prognóstico⁹⁶. Embora seja responsável por menos de 5% das imagens de estresse, ela se mostrou mais sensível do que outras modalidades de perfusão para a detecção de DAC significativa. Uma estratégia de tratamento guiada por RMC para DAC indutora de isquemia também foi associada a uma menor incidência de revascularização coronária do que uma estratégia invasiva guiada por FFR, sem diferença em eventos adversos importantes após 1 ano^{97,98}.

Outra vantagem é que a perfusão por RMC pode fornecer insights sobre etiologias alternativas de dor torácica. Devido à alta resolução espacial e temporal, o método é capaz de identificar doença microvascular, que se manifesta como hipoperfusão subendocárdica difusa na RMC de perfusão de primeira passagem⁹⁹. Em pacientes com SCA que manifestam infarto do miocárdio com artérias coronárias não obstrutivas (MINOCA), a RMC precoce pode estreitar o diagnóstico diferencial em 84% dos casos, distinguindo assim entre miocardite, infarto do miocárdio (tipo II ou trombólise espontânea) e cardiomiopatia de Takotsubo¹⁰⁰.

Mesmo diante dessas vantagens, as principais limitações da RMC são a falta de especialistas altamente treinados para aquisição e interpretação, o equipamento necessário e a longa duração do exame. A presença de um dispositivo cardíaco implantável, como um marcapasso ou desfibrilador interno, também era uma contraindicação à RMC até recentemente, mas novos dispositivos foram desenvolvidos para se tornarem compatíveis. Eles, no entanto, ainda requerem reprogramação em modo seguro para RMC¹⁰¹. Aplicações de inteligência artificial para RMC que minimizam os tempos de varredura, melhoram a reprodutibilidade por meio de segmentação automatizada e identificam cicatrizes em imagens sem contraste para pacientes com contraindicações ao contraste de gadolínio, por sua vez, podem disseminar ainda mais a importância da implementação dessa modalidade de imagem^{102,103}.

2.4 Cardiologia nuclear

A cardiologia nuclear é o teste de imagem funcional mais frequentemente indicado e, como resultado, conta com várias evidências relacionadas ao diagnóstico e prognóstico de longo prazo. A imagem de perfusão miocárdica por radionuclídeos é atualmente dominada pela SPECT, que avalia a distribuição relativa do fluxo sanguíneo coronário no miocárdio. A sensibilidade e especificidade da SPECT para o diagnóstico de DAC é de 87–79 e 73–75%, respectivamente, variando pelo radionuclídeo e modalidade de estresse empregados¹⁰⁴. Desde seu início em 1980, a imagem SPECT evoluiu consideravelmente. Desenvolvimentos recentes incluíram detectores de telureto de cádmio e zinco (CZT), câmeras γ , reconstrução

iterativa e software de $\frac{1}{2}$ dose ou $\frac{1}{2}$ tempo que diminuem a exposição à radiação, agilizam a aquisição de imagens e melhoram a resolução da imagem¹⁰⁵⁻¹⁰⁷.

Apesar dos avanços tecnológicos, a SPECT permanece limitada pelos métodos qualitativos, ou na melhor das hipóteses semiquantitativos, para identificar isquemia miocárdica. Em pacientes com DAC multiarterial, ela pode subestimar a verdadeira extensão da doença, uma vez que a probabilidade de detecção é maior com lesões graves, mas menor com estenose mais branda. Devido à dependência de diferenças relativas nas contagens na SPECT, pacientes com uma redução equilibrada no fluxo sanguíneo miocárdico podem ter uma varredura paradoxalmente normal ou quase normal, apesar da presença de DAC extensa de alto risco¹⁰⁵⁻¹⁰⁷.

Em contraste com a SPECT, a imagem de perfusão miocárdica PET é capaz de quantificar a perfusão miocárdica tanto global quanto regionalmente. A quantificação da perfusão regional é útil em pacientes com DAC difusa multiarterial, onde a avaliação relativa da perfusão miocárdica por SPECT pode não revelar a doença subjacente¹⁰⁸. A sensibilidade da PET para o diagnóstico de DAC é de 90–93%, com uma especificidade de 89–92%¹⁰⁹. A PET também pode gerar medições absolutas do fluxo sanguíneo miocárdico. Essa capacidade não é útil apenas para a detecção de DAC epicárdica, mas as medições quantitativas de fluxo sanguíneo da PET estão desempenhando um papel cada vez mais importante na avaliação e no tratamento de pacientes com suspeita de disfunção microvascular coronária. Especificamente, a incapacidade de aumentar o fluxo sanguíneo miocárdico de estresse $>2,0$ a $2,4 \text{ mL} \times \text{min}^{-1} \times \text{g}^{-1}$ na ausência de doença epicárdica obstrutiva é indicativa de doença microvascular coronária¹¹⁰.

Além disso, a PET foi aplicada para avaliar a função endotelial coronária em resposta a terapias farmacológicas – a exemplo das estatinas –, toxinas, como o tabaco, e comorbidades, incluindo diabetes mellitus, obesidade e hipertensão. Outra vantagem é sua capacidade de avaliar a viabilidade miocárdica, com o uso do análogo de glicose e do marcador metabólico fludeoxiglicose^{109,111}. Embora a utilidade da viabilidade miocárdica na orientação do tratamento clínico permaneça incerta, uma análise combinada demonstrou uma sensibilidade e especificidade média ponderada de 92 e 63%, respectivamente, para recuperação funcional regional¹¹².

A imagem molecular cardiovascular, portanto, é uma disciplina em rápida evolução que visa visualizar alvos e vias moleculares específicas para fornecer insights sobre morfologia e fisiopatologia. Exemplos incluem imagens neuronais para identificar pacientes em risco de arritmia ventricular, compostos de imagem que visam placas vulneráveis antes da SCA e identificação de marcadores de imagem molecular que refletem a remodelação adversa do VE antes do desenvolvimento de insuficiência cardíaca evidente¹¹³⁻¹¹⁵. Apesar das muitas vantagens da PET, seu uso generalizado em cuidados clínicos tem sido limitado pelos custos relativamente altos, complexidades técnicas e experiência profissional

necessária que antes era restrita a centros cardíacos especializados. Porém, a crescente base de evidências combinada com a capacidade de realizar imagens do fluxo sanguíneo miocárdico levou a um crescimento considerável e à utilização da PET na prática clínica¹⁰⁹.

Além da detecção de DAC, a imagem de perfusão miocárdica também tem sido empregada na detecção de manifestações cardíacas de doença sistêmica. A amiloidose cardíaca transtirretina – também conhecida como amiloidose cardíaca ATTR – é uma causa cada vez mais reconhecida de insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada (ICFep). Com novas terapias direcionadas disponíveis para seu tratamento, é importante ter um teste de imagem não invasivo para identificar e diferenciar pacientes com ICFep e amiloidose cardíaca. Imagens planas e SPECT usando Tc 99m PYP, Tc 99m DPD ou Tc 99m HMDP são úteis para a detecção de fibrilas amiloides ATTR no miocárdio¹¹⁶. Um estudo multicêntrico confirmou que a imagem cardíaca Tc 99m PYP tem uma sensibilidade de 88% e especificidade de 88% para a diferenciação da amiloidose cardíaca ATTR da amiloidose relacionada à cadeia leve e HFpEF não amiloide. Uma relação coração-contralateral (H/CL) $\geq 1,6$ também foi associada a pior sobrevida entre pacientes com amiloidose cardíaca ATTR¹¹⁷.

2.5 Imagem híbrida e de fusão

Há uma relação complexa entre estenose coronária e isquemia miocárdica. Vários estudos importantes nas últimas duas décadas demonstraram consistentemente que a gravidade angiográfica das lesões coronárias é um preditor ruim de relevância hemodinâmica¹¹⁸⁻¹²⁰. É importante ressaltar que a estenose sozinha é insuficiente para identificar lesões limitadoras de fluxo entre pacientes com DAC estável. Um estudo comparativo de CCTA e SPECT mostrou que apenas 32% das lesões coronárias obstrutivas, definidas como estenose $\geq 50\%$, estavam associadas a defeitos de perfusão na SPECT¹²¹. O estudo FAME também demonstrou que estenoses de 50–70% na angiografia coronária podem ser funcionalmente significativas de acordo com um FFR de $\leq 0,8$, enquanto lesões coronárias com estenose $>70\%$ podem não ser indutoras de isquemia com base em um valor de FFR de $>0,8$ ¹²². Nas últimas duas décadas, portanto, houve uma mudança de paradigma no tratamento da DAC com ênfase na importância da isquemia miocárdica para orientar o manejo clínico¹²¹⁻¹²².

A imagem cardíaca híbrida – que combina resultados morfológicos e anatômicos com avaliações funcionais da perfusão miocárdica – tem a potencial de identificar a presença de lesões coronárias e sua significância hemodinâmica, apresentando um desempenho diagnóstico superior em comparação com modalidades anatômicas ou funcionais sozinhas. Uma abordagem híbrida utilizando SPECT ou PET e TC cardíaca permitiu verificar simultaneamente estenose coronária limitante de fluxo e quantificação de isquemia em uma única avaliação, o que pode ser útil para informar o

gerenciamento clínico¹²³. Quando a imagem de perfusão miocárdica nuclear é usada em conjunto com TC, a abordagem de imagem híbrida minimiza o artefato de atenuação e melhora drasticamente a robustez diagnóstica e prognóstica^{124,125}.

O corregristo de imagens e a fusão de informações 3D sobre territórios miocárdicos e seu suprimento coronário podem identificar com precisão a lesão isquêmica culpada na DAC multiarterial, o que é importante, pois há evidências de que defeitos de perfusão não correspondem à distribuição coronária esperada em mais de 50% dos casos^{126,127}. A imagem híbrida com PET e TC ou RMC também foi utilizada na avaliação da sarcoidose cardíaca, o que permite a avaliação simultânea da inflamação miocárdica com sequências de LGE e atividade metabólica correlativa em imagens de PET, auxiliando na diferenciação de inflamação e cicatriz¹²⁸.

Outra tecnologia relevante é a imagem de fusão, em que imagens obtidas separadamente com diferentes modalidades são fundidas em uma imagem composta. A harmonização de duas modalidades fornece uma melhor compreensão da relação 3D da anatomia e dos dispositivos, aumenta a eficiência do procedimento e melhora os resultados clínicos¹²⁹. A sobreposição de imagens de TEE ou TC e fluoroscopia auxiliaram de forma significativa a implantação de intervenções percutâneas para doenças cardíacas congênitas e estruturais^{130,131}. Imagens de CCTA ou CMR sobrepostas em sistemas de mapeamento elétrico no laboratório de eletrofisiologia melhoraram os resultados da ablação por radiofrequência para fibrilação atrial e a colocação de derivações LV para diminuir a dissincronia com a terapia de ressincronização cardíaca^{129,132}.

3. APRENDIZADO PROFUNDO, INTELIGÊNCIA ARTIFICIAL E CARDIOLOGIA

Definido como algoritmos de computador programados para aprender por meio da experiência, o aprendizado de máquina possibilita realizar uma análise relativamente eficiente de grandes conjuntos de dados. Um modelo preditivo é construído com base em um conjunto de dados de treinamento sem ser codificado para tomar essa decisão especificamente. Esses modelos, por sua vez, contam geralmente com um grande número de parâmetros a serem otimizados para um resultado alvo (função de perda), dado um conjunto de dados de treinamento. O aprendizado profundo é definido como um subconjunto do aprendizado de máquina, onde redes neurais artificiais complexas são usadas para identificar representações abstratas de dados que são então utilizadas para realizar uma tarefa¹³³.

O benefício do aprendizado profundo sobre as regressões logísticas tradicionais é sua capacidade de descrever relações complexas e não lineares. Isso, no entanto, dificulta a compreensão da aplicabilidade clínica do resultado e onde o modelo falha. O poder de uma rede de aprendizado profundo depende do tamanho da amostra, sendo geralmente dividida em uma coorte de treinamento e a coorte de teste. Os algoritmos comumente

usados incluem redes neurais, máquinas de vetores de suporte, árvores de decisão e métodos bayesianos. Como na radiômica, a falta de dados disponíveis publicamente continua sendo uma limitação da aplicabilidade generalizada¹³⁴.

Para RMC, por exemplo, os dados de entrada para algoritmos de aprendizado profundo são geralmente gerados pelo scanner (evoluções de sinal, dados do espaço k, imagens reconstruídas). Um exemplo de aprendizado de máquina é sua aplicação ressonância magnética digital (RMD). As equações de Bloch são usadas para simular uma sequência de RMD e, assim, gerar dicionários usados na reconstrução multiparamétrica, mas esses dicionários aumentam de tamanho dependendo do número de propriedades do tecido de interesse. O aprendizado de máquina foi empregado para substituir simulações completas de equações de Bloch e encurtar o tempo de processamento para a criação de dicionários, expandindo as capacidades do RMD¹³⁵. O aprendizado de máquina também está sendo estudado para melhorar a redução de ruído de imagem e o pós-processamento de RMC¹³⁶.

Para entender melhor como o aprendizado de máquina pode avançar o conhecimento sobre cardiomiopatia, é útil revisar o conjunto de trabalhos que foram feitos para pacientes com cardiomiopatia hipertrófica. Por exemplo, Zhang et al propuseram uma nova técnica de aprendizado de máquina para criar imagens semelhantes a LGE sem necessidade de contraste e testaram seu modelo em uma coorte de pacientes com cardiomiopatia hipertrófica (CMH). A tecnologia de aprimoramento nativo virtual é um modelo de aprendizado profundo que usa múltiplos fluxos de redes neurais convolucionais com entrada de mapas T1 nativos e imagens de videira e saída de uma imagem semelhante a LGE. As imagens produzidas por esse método mostraram boa concordância com a distribuição e quantificação de lesões LGE com maior qualidade de imagem e tempos de varredura mais rápidos¹³⁷. Os autores também aplicaram essa tecnologia em pacientes com cicatriz miocárdica pós-infarto também com boa concordância com imagens LGE padrão¹³⁸.

Ao avaliarem um modelo de radiômica, um modelo de aprendizado profundo e um modelo combinado dos dois para avaliar pacientes com CMH sem cicatriz, Fahmy et al identificaram 28% dos pacientes sem cicatriz no conjunto de dados externos, mas a utilidade clínica é limitada com base nesses resultados¹³⁹. O mesmo grupo estudou um modelo de aprendizado profundo que combina imagens LGE e cine versus um modelo com apenas imagens LGE para quantificação de cicatriz LGE, ambos com boa concordância com a quantificação manual da carga da cicatriz, sugerindo que um modelo automatizado poderia ser clinicamente útil¹⁴⁰.

Farrag et al¹⁴¹, por sua vez, analisaram a aplicação de CNN (U net, redes neurais densamente conectadas e redes de atenção) à segmentação automatizada de mapas T1 nativos e com contraste aprimorado, com U-Net mostrando os melhores resultados na segmentação miocárdica automatizada

de T1 nativo, T1 com contraste aprimorado e imagens cine. Um método baseado em CINE no qual as imagens cine são contornadas automaticamente usando U-Net e esses contornos são aplicados às regiões correspondentes dos mapas T1 superou o U-Net na segmentação de mapas T1 com contraste aprimorado, especialmente em pacientes com cardiomiopatia isquêmica.

REFERÊNCIAS

1. Doherty JU, Kort S, Mehran R, Schoenhagen P, Soman P, Dehmer GJ, et al. ACC/AATS/AHA/ASE/ASNC/HRS/SCAI/SCCT/SCMR/STS 2019 appropriate use criteria for multimodality imaging in the assessment of cardiac structure, function in nonvalvular heart disease: A report of the American College of Cardiology Appropriate Use Criteria Task Force, American Association for Thoracic Surgery, American Heart Association, American Society of Echocardiography, American Society of Nuclear Cardiology, Heart Rhythm Society, Society for Cardiovascular Angiography, Interventions, Society of Cardiovascular Computed Tomography, Society for Cardiovascular Magnetic Resonance, and The Society of Thoracic Surgeons. *J Am Coll Cardiol*. 2019;73(5):488–516.
2. Duck F. Ultrasound—the first fifty years. *Med Phys Int J History of Med Phys*. 2020;5:470–98.
3. Vieillard-Baron A, Millington S, Sanfilippo F, Chew M, Diaz-Gomez J, McLean A, et al. A decade of progress in critical care echocardiography: a narrative review. *Intensive Care Med*. 2019;45(6):770–88.
4. Liu HT, Lee HL, Chou CC. From left atrial dimension to curved m-mode speckle-tracking images: role of echocardiography in evaluating patients with atrial fibrillation. *Rev Cardiovasc Med*. 2022;23(1):171.
5. Argyriou C, Georgiadis GS, Kontopodis N, Pherwani AD, Van Herwaarden JA, Hazenberg CE, et al. Screening for abdominal aortic aneurysm during transthoracic echocardiography: a systematic review, meta-analysis. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2018;55(4):475–91.
6. Kwak H, Lee S, Lee Y, Lee D. Quantitative study of total variation (TV) noise reduction algorithm with chest x-ray imaging. *J Instrum*. 2018;13:T01006.
7. Al-Sharify ZT, Al-Sharify TA, Al-Sharify NT, Naser HY. A critical review on medical imaging techniques (CT and PET scans) in the medical field. In: *IOP Conference Series: Materials Science and Engineering*. Vol. 870. IOP Publishing; 2020. p. 012043.

8. Lee H, Martin S, Burt JR, Bagherzadeh PS, Rapaka S, Gray HN, et al. Machine learning and coronary artery calcium scoring. *Curr Cardiol Rep*. 2020;22(1):1–6.
9. Hajhosseiny R. Clinical comparison of sub-mm high-resolution non contrast coronary MRA against coronary CTA in patients with low intermediate risk of CAD: a single center trial. *J Cardiovasc Magn Reson*. 2021;23(1):57.
10. Pfeiffer DE. Clinical nuclear imaging physics: perspective. In: *Clinical imaging physics: current, emerging practice*. Colorado, CO, USA; 2020. p. 211–22.
11. Slomka PJ, Miller RJ, Hu LH, Germano G, Berman DS. Solid-state detector SPECT myocardial perfusion imaging. *J Nucl Med*. 2019;60(8):1194–204.
12. Hutton BF. The origins of SPECT, SPECT/CT. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2014;41(1):3–16.
13. Daghigh A, Grüner JM, Mørup P. Intestinal FDG-PET/CT imaging of an Eritrean with schistosomiasis seen in Denmark. *Eur J Hybrid Imaging*. 2019;3(1):1–6.
14. Lammertsma AA. Forward to the past: the case for quantitative PET imaging. *J Nucl Med*. 2017;58(7):1019–24.
15. Schwaiger M, Ziegler SI, Nekolla SG. PET/CT challenge for the non-invasive diagnosis of coronary artery disease. *Eur J Radiol*. 2010;73(3):494–503.
16. McRobbie DW, Moore EA, Graves MJ, Prince MR. *MRI from picture to proton*. Cambridge, UK: Cambridge University Press; 2017. p. 1–29.
17. Russo V, Lovato L, Ligabue G. Cardiac MRI: technical basis. *Radiol Med*. 2020;125(11):1040–55.
18. Campbell-Washburn AE, Ramasawmy R, Restivo MC, Bhattacharya I, Basar B, Herzka DA, et al. Opportunities in interventional, diagnostic imaging by using high-performance low-field-strength MRI. *Radiology*. 2019;293(2):384–93.
19. Qureshi MWM, et al. Usefulness of TR pneumatic compression band in transradial cardiac catheterization. *EC Cardiol*. 2018;5:563–71.
20. Wittkamp FH, van Es R, Neven K. Electroporation, its relevance for cardiac catheter ablation. *JACC Clin Electrophysiol*. 2018;4(8):977–86.

21. Vallabhajosyula S, El Hajj SC, Bell MR, Prasad A, Lerman A, Rihal CS, et al. Intravascular ultrasound, optical coherence tomography, and fractional flow reserve use in acute myocardial infarction. *Catheter Cardiovasc Interv.* 2020;96(1):E59–E66.
22. Manda YR, Baradhi KM. Cardiac catheterization risks and complications. StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2018. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK499909/>
23. Alizadehsani R, Abdar M, Roshanzamir M, et al.: Machine learning-based coronary artery disease diagnosis: a comprehensive review. *Comput Biol Med.* 2019, 111:103346.
24. Panchbhai A: Wilhelm Conrad Röntgen and the discovery of X-rays: revisited after centennial. *J Indian Acad Oral Med Radiol.* 2015, 27:90-5.
25. Brynjolfsson E: The Turing trap: the promise & peril of human-like artificial intelligence. *Daedalus.* 2022,151:272-87.
26. Kang E, Koo HJ, Yang DH, Seo JB, Ye JC: Cycle-consistent adversarial denoising network for multiphase coronary CT angiography. *Med Phys.* 2019, 46:550-62.
27. Raggi P, Coil B, Shaw LJ, et al.: Progression of coronary calcium on serial electron beam tomographic scanning is greater in patients with future myocardial infarction. *Am J Cardiol.* 2003, 92:827-9.
28. Hung J, Lang R, Flachskampf F, Shernan SK, McCulloch ML, Adams DB, et al. 3D echocardiography: a review of the current status and future directions. *J Am Soc Echocardiogr* 2007; 20: 213–33.
29. Dorosz JL, Lezotte DC, Weitzenkamp DA, Allen LA, Salcedo EE. Performance of 3-dimensional echocardiography in measuring left ventricular volumes and ejection fraction: a systematic review and meta-analysis. *J Am Coll Cardiol* 2012; 59: 1799–808.
30. Thavendiranathan P, Liu S, Verhaert D, Calleja A, Nitinunu A, Van Houten T, et al. Feasibility, accuracy, and reproducibility of real-time full-volume 3D transthoracic echocardiography to measure LV volumes and systolic function: a fully automated endocardial contouring algorithm in sinus rhythm and atrial fibrillation. *JACC Cardiovasc Imaging* 2012; 5: 239–51.
31. Stanton T, Jenkins C, Haluska BA, Marwick TH. Association of outcome with left ventricular parameters measured by two-dimensional and three-

dimensional echocardiography in patients at high cardiovascular risk. *J Am Soc Echocardiogr* 2014; 27: 65–73.

32. Hahn RT, Nicoara A, Kapadia S, Svensson L, Martin R. Echocardiographic imaging for transcatheter aortic valve replacement. *J Am Soc Echocardiogr* 2018; 31: 405–33.

33. Hahn RT, Little SH, Monaghan MJ, Kodali SK, Williams M, Leon MB, et al. Recommendations for comprehensive intraprocedural echocardiographic imaging during TAVR. *JACC Cardiovasc Imaging* 2015; 8: 261–87.

34. Khalique OK, Hahn RT. Percutaneous mitral valve repair: multi-modality cardiac imaging for patient selection and Intra-Procedural guidance. *Front Cardiovasc Med* 2019; 6: 142.

35. Bax JJ, Debonnaire P, Lancellotti P, Ajmone Marsan N, Tops LF, Min JK, et al. Transcatheter interventions for mitral regurgitation: multimodality imaging for patient selection and procedural guidance. *JACC Cardiovasc Imaging* 2019; 12: 2029–48.

36. Blanke P, Naoum C, Webb J, Dvir D, Hahn RT, Grayburn P, et al. Multimodality imaging in the context of transcatheter mitral valve replacement: establishing consensus among modalities and disciplines. *JACC Cardiovasc Imaging* 2015; 8: 1191–208.

37. Hahn RT, Nabauer M, Zuber M, Nazif TM, Hausleiter J, Taramasso M, et al. Intraprocedural imaging of transcatheter tricuspid valve interventions. *JACC Cardiovasc Imaging* 2019; 12: 532–53.

38. Zamorano JL, Badano LP, Bruce C, Chan K-L, Gonçalves A, Hahn RT, et al. EAE/ ASE recommendations for the use of echocardiography in new transcatheter interventions for valvular heart disease. *J Am Soc Echocardiogr* 2011; 24: 937–65.

39. Mor-Avi V, Lang RM, Badano LP, Belohlavek M, Cardim NM, Derumeaux G, et al. Current and evolving echocardiographic techniques for the quantitative evaluation of cardiac mechanics: ASE/EAE consensus statement on methodology and indications endorsed by the Japanese Society of echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr* 2011; 24: 277–313.

40. Thavendiranathan P, Poulin F, Lim K-D, Plana JC, Woo A, Marwick TH. Use of myocardial strain imaging by echocardiography for the early detection of cardiotoxicity in patients during and after cancer chemotherapy. *J Am Coll Cardiol* 2014; 63: 2751–68.

41. Vollema EM, Sugimoto T, Shen M, Tastet L, Ng ACT, Abou R, et al. Association of left ventricular global longitudinal strain with asymptomatic

severe aortic stenosis: natural course and prognostic value. *JAMA Cardiol* 2018; 3: 839–47.

42. Gorcsan J, Oyenuga O, Habib PJ, Tanaka H, Adelstein EC, Hara H, et al. Relationship of echocardiographic dyssynchrony to long-term survival after cardiac resynchronization therapy. *Circulation* 2010; 122: 1910–8.

43. Delgado V, Bax JJ. Assessment of systolic dyssynchrony for cardiac resynchronization therapy is clinically useful. *Circulation* 2011; 123: 640–55.

44. Ternacle J, Bodez D, Guellich A, Audureau E, Rappeneau S, Lim P, et al. Causes and consequences of longitudinal LV dysfunction assessed by 2D strain echocardiography in cardiac amyloidosis. *JACC Cardiovasc Imaging* 2016; 9: 126–38.

45. Pellikka PA, Arruda-Olson A, Chaudhry FA, Chen MH, Marshall JE, Porter TR, et al. Guidelines for performance, interpretation, and application of stress echocardiography in ischemic heart disease: from the American Society of echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr* 2020; 33: 1–41.

46. Kirkpatrick JN, Grimm R, Johri AM, Kimura BJ, Kort S, Labovitz AJ, et al. Recommendations for echocardiography laboratories participating in cardiac point of care cardiac ultrasound (POCUS) and critical care echocardiography training: report from the American Society of echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr* 2020; 33: 409–22.

47. Johri AM, Galen B, Kirkpatrick JN, Lanspa M, Mulvagh S, Thamman R. Ase statement on point-of- care ultrasound during the 2019 novel coronavirus pandemic. *J Am Soc Echocardiogr* 2020; 33: 670–3.

48. Hsiao EM, Rybicki FJ, Steigner M. CT coronary angiography: 256-slice and 320-detector row scanners. *Curr Cardiol Rep* 2010; 12: 68–75.

49. Min JK, Shaw LJ, Berman DS. The present state of coronary computed tomography angiography a process in evolution. *J Am Coll Cardiol* 2010; 55: 957–65.

50. Fordyce CB, Douglas PS. Optimal non-invasive imaging test selection for the diagnosis of ischaemic heart disease. *Heart* 2016; 102: 555–64.

51. Lin FY, Shaw LJ, Dunning AM, Labounty TM, Choi J-H, Weinsaft JW, et al. Mortality risk in symptomatic patients with nonobstructive coronary artery disease: a prospective 2-center study of 2,583 patients undergoing 64-detector row coronary computed tomographic angiography. *J Am Coll Cardiol* 2011; 58: 510–9.

52. Maddox TM, Stanislawski MA, Grunwald GK, Bradley SM, Ho PM, Tsai TT, et al. Nonobstructive coronary artery disease and risk of myocardial infarction. *JAMA* 2014; 312: 1754–63.
53. Pagidipati NJ, Hemal K, Coles A, Mark DB, Dolor RJ, Pellikka PA, et al. Sex differences in functional and CT angiography testing in patients with suspected coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 2016; 67: 2607–16.
54. Motoyama S, Sarai M, Harigaya H, Anno H, Inoue K, Hara T, et al. Computed tomographic angiography characteristics of atherosclerotic plaques subsequently resulting in acute coronary syndrome. *J Am Coll Cardiol* 2009; 54: 49–57.
55. Park H-B, Heo R, Ó Hartaigh B, Cho I, Gransar H, Nakazato R, et al. Atherosclerotic plaque characteristics by CT angiography identify coronary lesions that cause ischemia: a direct comparison to fractional flow reserve. *JACC Cardiovasc Imaging* 2015; 8: 1–10.
56. Ferencik M, Mayrhofer T, Bittner DO, Emami H, Puchner SB, Lu MT, et al. Use of high-risk coronary atherosclerotic plaque detection for risk stratification of patients with stable chest pain: a secondary analysis of the promise randomized clinical trial. *JAMA Cardiol* 2018; 3: 144–52.
57. Kolossváry M, Park J, Bang J-I, Zhang J, Lee JM, Paeng JC, et al. Identification of invasive and radionuclide imaging markers of coronary plaque vulnerability using radiomic analysis of coronary computed tomography angiography. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2019; 20: 1250–8.
58. Den Harder AM, Willeminck MJ, De Ruiter QMB, De Jong PA, Schilham AMR, Krestin GP, et al. Dose reduction with iterative reconstruction for coronary CT angiography: a systematic review and meta-analysis. *Br J Radiol* 2016; 89: 20150068.
59. Taylor CA, Fonte TA, Min JK. Computational fluid dynamics applied to cardiac computed tomography for noninvasive quantification of fractional flow reserve. *J Am Coll Cardiol* 2013; 61: 2233–41.
60. Koo B-K, Erglis A, Doh J-H, Daniels DV, Jegere S, Kim H-S, et al. Diagnosis of ischemia-causing coronary stenoses by noninvasive fractional flow reserve computed from coronary computed tomographic angiograms. results from the prospective multicenter DISCOVER-FLOW (diagnosis of ischemia-causing stenoses obtained via noninvasive fractional flow reserve) study. *J Am Coll Cardiol* 2011; 58: 1989–97.

61. Min JK, Leipsic J, Pencina MJ, Berman DS, Koo B-K, van Mieghem C, et al. Diagnostic accuracy of fractional flow reserve from anatomic CT angiography. *JAMA* 2012; 308: 1237–45.
62. Nørgaard BL, Leipsic J, Gaur S, Seneviratne S, Ko BS, Ito H, et al. Diagnostic performance of noninvasive fractional flow reserve derived from coronary computed tomography angiography in suspected coronary artery disease: the NXT trial (analysis of coronary blood flow using CT angiography: next steps. *J Am Coll Cardiol* 2014; 63: 1145–55.
63. Douglas PS, Pontone G, Hlatky MA, Patel MR, Norgaard BL, Byrne RA, et al. Clinical outcomes of fractional flow reserve by computed tomographic angiography-guided diagnostic strategies vs. usual care in patients with suspected coronary artery disease: the prospective longitudinal trial of FFRCT: outcome and resource impacts study. *Eur Heart J* 2015; 36: 3359–67.
64. Patel MR, Nørgaard BL, Fairbairn TA, Nieman K, Akasaka T, Berman DS, et al. 1-Year impact on medical practice and clinical outcomes of FFRCT. *JACC Cardiovasc Imaging* 2020; 13: 97–105.
65. Lee JM, Choi KH, Koo B-K, 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; 73: 2413–24.
66. Gerber BL, Belge B, Legros GJ, Lim P, Poncelet A, Pasquet A, et al. Characterization of acute and chronic myocardial infarcts by multidetector computed tomography: comparison with contrast-enhanced magnetic resonance. *Circulation* 2006; 113: 823–33.
67. Celeng C, Leiner T, Maurovich-Horvat P, Merkely B, de Jong P, Dankbaar JW, et al. Anatomical and functional computed tomography for diagnosing Hemodynamically significant coronary artery disease: a meta-analysis. *JACC Cardiovasc Imaging* 2019; 12(7 Pt 2): 1316–25.
68. Takx RAP, Blomberg BA, Aidi HE, Habets J, de Jong PA, Nagel E, et al. Diagnostic accuracy of stress myocardial perfusion imaging compared to invasive coronary angiography with fractional flow reserve meta-analysis. *Circulation* 2015; 8.
69. Salgado RA, Leipsic JA, Shivalkar B, Ardies L, Van Herck PL, Op de Beeck BJ, et al. Preprocedural CT evaluation of transcatheter aortic valve replacement: what the radiologist needs to know. *RadioGraphics* 2014; 34: 1491–514.

70. Hansson NC, Grove EL, Andersen HR, Leipsic J, Mathiassen ON, Jensen JM, et al. Transcatheter aortic valve thrombosis: incidence, predisposing factors, and clinical implications. *J Am Coll Cardiol* 2016; 68: 2059–69.
71. Andrews JPM, Carlidge TR, Dweck MR, Moss AJ. Cardiac CT in prosthetic aortic valve complications. *Br J Radiol* 2019; 92: 20180237.
72. Blanke P, Weir-McCall JR, Achenbach S, Delgado V, Hausleiter J, Jilaihawi H, et al. Computed tomography imaging in the context of transcatheter aortic valve implantation (TAVI)/transcatheter aortic valve replacement (TAVR): an expert consensus document of the society of cardiovascular computed tomography. *JACC Cardiovasc Imaging* 2019; 12: 1–24.
73. Naoum C, Blanke P, Cavalcante JL, 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* 2017; 10: e005331.
74. Mooney J, Sellers SL, Blanke P, Pibarot P, Hahn RT, Dvir D, et al. CT-defined prosthesis-patient mismatch downgrades frequency and severity, and demonstrates no association with adverse outcomes after transcatheter aortic valve replacement. *JACC Cardiovasc Interv* 2017; 10: 1578–87.
75. Blanke P, Pibarot P, Hahn R, Weissman N, Kodali S, Thourani V, et al. Computed tomography-based oversizing degrees and incidence of paravalvular regurgitation of a new generation transcatheter heart valve. *JACC Cardiovasc Interv* 2017; 10: 810–20.
76. Ismail TF, Panikker S, Markides V, Foran JP, Padley S, Rubens MB, et al. CT imaging for left atrial appendage closure: a review and pictorial essay. *J Cardiovasc Comput Tomogr* 2015; 9: 89–102.
77. Mittal TK, Panicker MG, Mitchell AG, Banner NR. Cardiac allograft vasculopathy after heart transplantation: electrocardiographically gated cardiac CT angiography for assessment. *Radiology* 2013; 268: 374–81.
78. Patel PA, Green CL, Lokhnygina Y, Christensen J, Milano CA, Rogers JG, et al. Cardiac computed tomography improves the identification of cardiomechanical complications among patients with suspected left ventricular assist device malfunction. *J Cardiovasc Comput Tomogr* 2020; 2020.
79. Kilner PJ, Geva T, Kaemmerer H, Trindade PT, Schwitter J, Webb GD. Recommendations for cardiovascular magnetic resonance in adults with

congenital heart disease from the respective working groups of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2010; 31: 794–805.

80. Bogaert J, Francone M. Cardiovascular magnetic resonance in pericardial diseases. *J Cardiovasc Magn Reson* 2009; 11: 14.

81. Fussen S, De Boeck BWL, Zellweger MJ, Bremerich J, Goetschalckx K, Zuber M, et al. Cardiovascular magnetic resonance imaging for diagnosis and clinical management of suspected cardiac masses and tumours. *Eur Heart J* 2011; 32: 1551–60.

82. Alfakih K, Reid S, Jones T, Sivananthan M. Assessment of ventricular function and mass by cardiac magnetic resonance imaging. *Eur Radiol* 2004; 14: 1813–22.

83. Bruder O, Wagner A, Lombardi M, Schwitter J, van Rossum A, Pilz G, et al. European cardiovascular magnetic resonance (EuroCMR) registry – multi national results from 57 centers in 15 countries. *J Cardiovasc Magn Reson* 2013; 15: 9.

84. Cummings KW, Bhalla S, Javidan-Nejad C, Bierhals AJ, Gutierrez FR, Woodard PK. A pattern-based approach to assessment of delayed enhancement in nonischemic cardiomyopathy at MR imaging. *RadioGraphics* 2009; 29: 89–103.

85. Bohnen S, Radunski UK, Lund GK, Kandolf R, Stehning C, Schnackenburg B, et al. Performance of T1 and T2 mapping cardiovascular magnetic resonance to detect active myocarditis in patients with recent-onset heart failure. *Circ Cardiovasc Imaging* 2015; 8: e003073.

86. Lurz P, Luecke C, Eitel I, Föhrenbach F, Frank C, Grothoff M, et al. Comprehensive cardiac magnetic resonance imaging in patients with suspected myocarditis. *J Am Coll Cardiol* 2016; 67: 1800–11.

87. Pan JA, Lee YJ, Salerno M. Diagnostic performance of extracellular volume, native T1, and T2 mapping versus lake Louise criteria by cardiac magnetic resonance for detection of acute myocarditis. *Circulation* 2018; 11: e007598.

88. Karamitsos TD, Piechnik SK, Bannyersad SM, Fontana M, Ntusi NB, Ferreira VM, et al. Noncontrast T1 mapping for the diagnosis of cardiac amyloidosis. *JACC Cardiovasc Imaging* 2013; 6: 488–97.

89. Tang CX, Petersen SE, Sanghvi MM, Lu GM, Zhang LJ. Cardiovascular magnetic resonance imaging for amyloidosis: the state-of-the-art. *Trends Cardiovasc Med* 2019; 29: 83–94.
90. Chaikriangkrai K, Abbasi MA, Sarnari R, Dolan R, Lee D, Anderson AS, et al. Prognostic value of myocardial extracellular volume fraction and T2-mapping in heart transplant patients. *JACC Cardiovasc Imaging* 2020; 13: 1521–30.
91. Hinojar R, Varma N, Child N, Goodman B, Jabbour A, Yu C-Y, et al. T1 mapping in discrimination of hypertrophic phenotypes: hypertensive heart disease and hypertrophic cardiomyopathy: findings from the International T1 multicenter cardiovascular magnetic resonance study. *Circ Cardiovasc Imaging* 2015; 8: e003285.
92. Messroghli DR, Moon JC, Ferreira VM, Grosse-Wortmann L, He T, Kellman P, et al. Clinical recommendations for cardiovascular magnetic resonance mapping of T1, T2, T2* and extracellular volume: a consensus statement by the Society for cardiovascular magnetic resonance (SCMR) endorsed by the European association for cardiovascular imaging (EACVI). *J Cardiovasc Magn Reson* 2017; 19: 75.
93. Kim RJ, Wu E, Rafael A, Chen E-L, Parker MA, Simonetti O, et al. The use of contrast-enhanced magnetic resonance imaging to identify reversible myocardial dysfunction. *N Engl J Med Overseas Ed* 2000; 343: 1445–53.
94. Ordovas KG, Higgins CB. Delayed contrast enhancement on Mr images of myocardium: past, present, future. *Radiology* 2011; 261: 358–74.
95. Shan K, Constantine G, Sivananthan M, Flamm SD. Role of cardiac magnetic resonance imaging in the assessment of myocardial viability. *Circulation* 2004; 109: 1328–34.
96. Kwong RY, Ge Y, Steel K, Bingham S, Abdullah S, Fujikura K, et al. Cardiac magnetic resonance stress perfusion imaging for evaluation of patients with chest pain. *J Am Coll Cardiol* 2019; 74: 1741–55.
97. Greenwood JP, Maredia N, Younger JF, Brown JM, Nixon J, Everett CC, et al. Cardiovascular magnetic resonance and single-photon emission computed tomography for diagnosis of coronary heart disease (CE-MARC): a prospective trial. *The Lancet* 2012; 379: 453–60.
98. Nagel E, Greenwood JP, McCann GP, Bettencourt N, Shah AM, Hussain ST, et al. Magnetic resonance perfusion or fractional flow reserve in coronary disease. *New England Journal of Medicine* 2019; 380: 2418–28.

99. Mauricio R, Srichai MB, Axel L, Hochman JS, Reynolds HR. Stress cardiac MRI in women with myocardial infarction and nonobstructive coronary artery disease. *Clin Cardiol* 2016; 39: 596–602.
100. Dastidar AG, Rodrigues JCL, Johnson TW, De Garate E, Singhal P, Baritussio A, et al. Myocardial infarction with nonobstructed arteries: impact of CMR early after presentation. *JACC Cardiovasc Imaging* 2017; 10(10 Pt A): 1204–6.
101. Klein-Wiele O, Garmer M, Busch M, Mateiescu S, Urbien R, Barbone G, et al. Cardiovascular magnetic resonance in patients with magnetic resonance conditional pacemaker systems at 1.5 T: influence of pacemaker related artifacts on image quality including first pass perfusion, aortic and mitral valve assessment, flow measurement, short tau inversion recovery and T1-weighted imaging. *Int J Cardiovasc Imaging* 2017; 33: 383–94.
102. Tan LK, McLaughlin RA, Lim E, Abdul Aziz YF, Liew YM. Fully automated segmentation of the left ventricle in cine cardiac MRI using neural network regression. *J Magn Reson Imaging* 2018; 48: 140–52.
103. Zhang N, Yang G, Gao Z, Xu C, Zhang Y, Shi R, et al. Deep learning for diagnosis of chronic myocardial infarction on Nonenhanced cardiac cine MRI. *Radiology* 2019; 291: 606–17.
104. Klocke FJ, Baird MG, Lorell BH, Bateman TM, Messer JV, Berman DS, et al. ACC/ AHA/ASNC guidelines for the clinical use of cardiac radionuclide imaging-executive summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart association task force on practice guidelines (ACC/ AHA/ASNC committee to revise the 1995 guidelines for the clinical use of cardiac radionuclide imaging. *J Am Coll Cardiol* 2003; 42: 1318–33.
105. Duvall WL, Guma KA, Kamen J, Croft LB, Parides M, George T, et al. Reduction in occupational and patient radiation exposure from myocardial perfusion imaging: impact of stress-only imaging and high-efficiency SPECT camera technology. *J Nucl Med* 2013; 54: 1251–7.
106. Einstein AJ, Johnson LL, DeLuca AJ, Kontak AC, Groves DW, Stant J, et al. Radiation dose and prognosis of ultra-low- dose stress-first myocardial perfusion SPECT in patients with chest pain using a high-efficiency camera. *J Nucl Med* 2015; 56: 545–51.
107. Depuey EG. New software methods to cope with reduced counting statistics: shorter SPECT acquisitions and many more possibilities. *J Nucl Cardiol* 2009; 16: 335–8.

108. Yoshinaga K, Katoh C, Noriyasu K, Iwado Y, Furuyama H, Ito Y, et al. Reduction of coronary flow reserve in areas with and without ischemia on stress perfusion imaging in patients with coronary artery disease: a study using oxygen 15-labeled water PET. *J Nucl Cardiol* 2003; 10: 275–83.
109. Bengel FM, Higuchi T, Javadi MS, Lautamäki R. Cardiac positron emission tomography. *J Am Coll Cardiol* 2009; 54: 1–15.
110. Schindler TH, Schelbert HR, Quercioli A, Dilsizian V. Cardiac PET imaging for the detection and monitoring of coronary artery disease and microvascular health. *JACC Cardiovasc Imaging* 2010; 3: 623–40.
111. Sdringola S, Nakagawa K, Nakagawa Y, Yusuf SW, Boccalandro F, Mullani N, et al. Combined intense lifestyle and pharmacologic lipid treatment further reduce coronary events and myocardial perfusion abnormalities compared with usual-care cholesterol-lowering drugs in coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 2003; 41: 263–72.
112. Schinkel AFL, Bax JJ, Poldermans D, Elhendy A, Ferrari R, Rahimtoola SH. Hibernating myocardium: diagnosis and patient outcomes. *Curr Probl Cardiol* 2007; 32: 375–410.
113. Sasano T, Abraham MR, Chang K-C, Ashikaga H, Mills KJ, Holt DP, et al. Abnormal sympathetic innervation of viable myocardium and the substrate of ventricular tachycardia after myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2008; 51: 2266–75.
114. Dilsizian V, Eckelman WC, Loredó ML, Jagoda EM, Shirani J. Evidence for tissue angiotensin-converting enzyme in explanted hearts of ischemic cardiomyopathy using targeted radiotracer technique. *J Nucl Med* 2007; 48: 182–7.
115. Davies JR, Rudd JF, Fryer TD, Weissberg PL. Targeting the vulnerable plaque: the evolving role of nuclear imaging. *J Nucl Cardiol* 2005; 12: 234–46.
116. Singh V, Falk R, Di Carli MF, Kijewski M, Rapezzi C, Dorbala S. State-of-the-art radionuclide imaging in cardiac transthyretin amyloidosis. *J Nucl Cardiol* 2019; 26: 158–73.
117. Castano A, Haq M, Narotsky DL, Goldsmith J, Weinberg RL, Morgenstern R, et al. Multicenter study of planar technetium 99m pyrophosphate cardiac imaging: predicting survival for patients with ATTR cardiac amyloidosis. *JAMA Cardiol* 2016; 1: 880–9.

118. Boden WE, O'Rourke RA, Teo KK, Hartigan PM, Maron DJ, Kostuk WJ, et al. Optimal medical therapy with or without PCI for stable coronary disease. *N Engl J Med Overseas Ed* 2007; 356: 1503–16.
119. Frye RL, August P, Brooks MM, Hardison RM, Kelsey SF, et al. A randomized trial of therapies for type 2 diabetes and coronary artery disease. *N Engl J Med* 2009; 360:2503–15.
120. De Bruyne B, Pijls NHJ, Kalesan B, Barbato E, Tonino PAL, Piroth Z, et al. Fractional flow reserve-guided PCI versus medical therapy in stable coronary disease. *N Engl J Med* 2012; 367: 991–1001.
121. Gaemperli O, Schepis T, Valenta I, Koepfli P, Husmann L, Scheffel H, et al. Functionally relevant coronary artery disease: comparison of 64-section CT angiography with myocardial perfusion SPECT. *Radiology* 2008; 248: 414–23.
122. Tonino PAL, De Bruyne B, Pijls NHJ, Siebert U, Ikeno F, van' t Veer M, et al. Fractional flow reserve versus angiography for guiding percutaneous coronary intervention. *N Engl J Med* 2009; 360: 213–24.
123. 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: 201–12.
124. Pazhenkottil AP, Nkoulou RN, Ghadri J-R, Herzog BA, Buechel RR, Kuest 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: 1465–71.
125. Bavishi C, Argulian E, Chatterjee S, Rozanski A. CACS and the frequency of stress-induced myocardial ischemia during MPI: a meta-analysis. *JACC Cardiovasc Imaging* 2016; 9: 580–9.
126. 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: 951–60.
127. Javadi MS, Lautamäki R, Merrill J, Voicu C, Epley W, McBride G, et al. Definition of vascular territories on myocardial perfusion images by integration

with true coronary anatomy: a hybrid PET/CT analysis. *J Nucl Med* 2010; 51: 198–203.

128. Ratib O, Nkoulou R. Potential applications of PET/MR imaging in cardiology. *J Nucl Med* 2014; 55(Supplement 2): 40S–6.

129. van der Hoeven BL, Schalij MJ, Delgado V. Multimodality imaging in interventional cardiology. *Nat Rev Cardiol* 2012; 9: 333–46.

130. Faletra FF, Biasco L, Pedrazzini G, Moccetti M, Pasotti E, Leo LA, et al. Echocardiographic-fluoroscopic fusion imaging in transseptal puncture: a new technology for an old procedure. *J Am Soc Echocardiogr* 2017; 30: 886–95.

131. Kliger C, Jelnin V, Sharma S, Panagopoulos G, Einhorn BN, Kumar R, et al. CT angiography-fluoroscopy fusion imaging for percutaneous transapical access. *JACC Cardiovasc Imaging* 2014; 7: 169–77.

132. Syros GOM. Advances in imaging to assist atrial fibrillation ablation. *J Innov Card Rhythm Manag* 2011; 2: 570–82.

133. Schlesinger DE, Stultz CM. Deep learning for cardiovascular risk stratification. *Curr Treat Options Cardiovasc Med*. 2020;22(8):15.

134. Greenberg B, et al. Machine learning applications in heart failure disease management: hype or hope? *Curr Treat Options Cardiovasc Med*. 2021;23(6):35.

135. Velasco C, et al. Artificial intelligence in cardiac magnetic resonance fingerprinting. *Front Cardiovasc Med*. 2022;9:1009131.

136. Oscanoa JA, et al. Deep learning-based reconstruction for cardiac MRI: A review. *Bioengineering*. 2023;10(3):334.

137. Zhang Q, et al. Toward replacing late gadolinium enhancement with artificial intelligence virtual native enhancement for gadolinium-free cardiovascular magnetic resonance tissue characterization in hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation*. 2021;144(8):589–99.

138. Zhang Q, et al. Artificial intelligence for contrast-free MRI: scar assessment in myocardial infarction using deep learning-based virtual native enhancement. *Circulation*. 2022;146(20):1492–503.

139. Fahmy AS, et al. Radiomics and deep learning for myocardial scar screening in hypertrophic cardiomyopathy. *J Cardiovasc Magn Reson*. 2022;24(1):40.

140. Fahmy AS, et al. Improved quantification of myocardium scar in late gadolinium enhancement images: deep learning based image fusion approach. *J Magn Reson Imaging*. 2021;54(1):303–12.

141. Farrag NA, et al. Evaluation of fully automated myocardial segmentation techniques in native and contrast-enhanced T1-mapping cardiovascular magnetic resonance images using fully convolutional neural networks. *Med Phys*. 2021;48(1):215–26.

CAPÍTULO 7

A IMPORTÂNCIA DA NANOTECNOLOGIA PARA O TRATAMENTO DAS DOENÇAS CARDIOVASCULARES

Eduardo Moraes Freire

RESUMO

A nanotecnologia tem se destacado como uma ferramenta promissora no campo da cardiologia, oferecendo novas possibilidades para o diagnóstico, tratamento e prevenção de doenças cardíacas. Essa área da ciência trabalha em escala nanométrica, manipulando materiais e estruturas menores que 100 nanômetros, o que permite a criação de dispositivos e terapias altamente precisas e eficazes. Um dos principais benefícios da nanotecnologia no tratamento das doenças cardíacas é a capacidade de desenvolver sistemas de liberação controlada de fármacos. Por meio de nanopartículas, medicamentos podem ser entregues diretamente nas áreas afetadas do coração, aumentando sua eficácia e reduzindo efeitos colaterais sistêmicos. Isso é especialmente útil em casos de infarto do miocárdio e aterosclerose, onde o tratamento localizado pode melhorar significativamente os resultados clínicos. Além disso, nanossensores e nanoestruturas permitem diagnósticos mais precoces e precisos. Esses dispositivos podem detectar biomarcadores cardíacos em níveis extremamente baixos, identificando alterações antes que os sintomas se manifestem. Com isso, os médicos podem intervir preventivamente, aumentando as chances de sucesso terapêutico e reduzindo a progressão da doença. Outro benefício relevante é a utilização de nanomateriais na regeneração tecidual. Hidrogel e scaffolds (suportes tridimensionais) compostos por nanofibras podem atuar como matrizes para a regeneração de tecido cardíaco após um infarto, auxiliando no reparo e na recuperação da função cardíaca. Essa abordagem representa um avanço significativo, considerando que o músculo cardíaco possui uma capacidade regenerativa muito limitada. A nanotecnologia também impulsiona a inovação em dispositivos implantáveis, como stents revestidos com nanopartículas anti-inflamatórias e anticoagulantes, o que melhora sua biocompatibilidade e reduz os riscos de reestenose (reobstrução do vaso). Isso resulta em maior durabilidade e eficácia dos implantes utilizados em procedimentos como a angioplastia. Por fim, a combinação de nanotecnologia com inteligência artificial e big data tem permitido o desenvolvimento de plataformas personalizadas para monitoramento contínuo da saúde cardiovascular. Esse monitoramento em tempo real melhora o acompanhamento dos pacientes e

contribui para tratamentos mais adaptados ao perfil de cada indivíduo. Portanto, a nanotecnologia representa uma revolução na cardiologia, oferecendo abordagens mais seguras, eficientes e personalizadas, com potencial de transformar significativamente a prevenção e o tratamento das doenças cardíacas.

Palavras-chave: Nanotecnologia. Doenças cardiovasculares. Nanopartículas. Stents. Diagnóstico por imagem. Implantes biomédicos

1. PANORAMA SOBRE NANOTECNOLOGIA

O campo da nanotecnologia surgiu como uma área altamente promissora para o tratamento de doenças cardiovasculares, particularmente aterosclerose e infarto do miocárdio (IM). Os nanosistemas possuem uma gama de propriedades importantes, que contribuem para sua eficácia no tratamento dessas condições. Uma propriedade fundamental dos nanosistemas é sua capacidade de permitir a administração direcionada de medicamentos, o que gera uma eficácia terapêutica aprimorada e efeitos colaterais minimizados¹.

Esses sistemas podem atingir especificamente lesões ateromatosas de alto risco, endotélio inflamado e fibroblastos cardíacos ativados, melhorando assim a precisão do tratamento². Os nanosistemas também facilitam o diagnóstico por imagem ao desenvolver agentes de imagem molecular que alcançam especificamente placas ateroscleróticas e permitem um melhor diagnóstico e identificação de áreas altamente doentes³. Estudos exploraram o potencial de nanopartículas, nanocápsulas e nanobolhas na detecção direcionada, investigação e administração de medicamentos para distúrbios cardiovasculares^{4,5}.

Uma vantagem significativa dos nanosistemas é sua abordagem teranóstica, que combina agentes de diagnóstico por imagem com moléculas terapêuticas. Isso possibilita tanto o diagnóstico quanto o tratamento localizado de placas ateromatosas, resultando em melhor gerenciamento da doença e melhores resultados para os pacientes³. Além disso, os nanosistemas apresentam comportamento responsivo a estímulos e, com isso, facilitam a liberação controlada de agentes terapêuticos em resposta a estímulos internos e externos presentes no ambiente aterosclerótico. Essa liberação controlada melhora os resultados do tratamento, ao mesmo tempo que reduz os efeitos colaterais sistêmicos⁶.

Nanopartículas biomiméticas, como nanopartículas revestidas de membrana de macrófagos e nanopartículas revestidas de membrana de plaquetas, têm propriedades similares a das células naturais. Essas propriedades biomiméticas melhoram a administração direcionada de medicamentos e promovem a estabilidade da placa⁷. Nanossistemas – incluindo nanolipossomas e modelos de administração de medicamentos baseados em nanopartículas – também têm o potencial de promover a

regeneração tecidual e a recuperação funcional em distúrbios cardiovasculares, incluindo infarto do miocárdio⁸.

Nanosistemas podem aumentar a capacidade terapêutica de vários agentes, como ácidos nucleicos, proteínas, medicamentos de moléculas pequenas, moléculas de sinalização de gás e células-tronco, para o tratamento de doenças cardiovasculares, além melhorarem a administração de medicamentos ao fornecer liberação sustentada e efeitos terapêuticos localizados⁹. Hidrogéis injetáveis, contendo nanocomplexos e agentes terapêuticos, por exemplo, oferecem melhor administração de medicamentos no local alvo. As nanopartículas podem superar barreiras biológicas e aprimorar o direcionamento para tecidos ou células específicos, aumentando assim a eficácia da administração de medicamentos e minimizando os efeitos colaterais sistêmicos¹⁰. Pesquisadores investigaram nanopartículas modificadas por peptídeos para administração direcionada ao miocárdio isquêmico¹¹.

As abordagens nanotecnológicas permitem intervenções precisas nos níveis molecular e celular, auxiliando a prevenção e o tratamento precoce de doenças cardiovasculares¹⁰. As nanopartículas contribuem com técnicas de imagem não invasivas, monitoramento de terapia e rastreamento da progressão da doença em condições como a aterosclerose¹². Além disso, as terapias baseadas em micropartículas e nanopartículas, que utilizam biomateriais encapsulam agentes terapêuticos, fornecem liberação sustentada e otimizam os resultados do tratamento¹⁰.

Os nanosistemas têm potencializam o tratamento do trombo, aprimorando o direcionamento, prolongando a meia-vida e reduzindo os efeitos colaterais associados aos atuais medicamentos trombolíticos¹³. Terapias combinatórias usando nanopartículas estão sendo investigadas, como nanopartículas poliméricas para reduzir o estresse oxidativo e os danos musculares em miócitos cardíacos¹⁴.

Desenvolvidos para atravessar efetivamente a barreira hematoencefálica (BHE), nanosistemas foram usados no tratamento do AVC. A liberação controlada de medicamentos é facilitada por nanosistemas como amiodarona lipossomal e lipossomas fusogênicos semelhantes a plaquetas, que minimizam os efeitos colaterais e melhoram os resultados terapêuticos em doenças cardiovasculares (DVCs). Esses sistemas promovem uma administração direcionada de agentes terapêuticos para estimular a angiogênese, reduzir o tamanho do infarto e melhorar a cura cardíaca¹⁵.

Avanços em veículos de medicamentos baseados em células oferecem perspectivas promissoras para administração direcionada de medicamentos e terapia celular em nanomedicina para aplicações cardiovasculares¹⁶. Sistemas de administração que utilizam poli (DL-lactídeo-co-glicolídeo) (PLGA) e nanopartículas de sílica porosa (pSi) também facilitam a liberação espaço-temporal de fatores de crescimento¹⁷. Estratégias envolvendo nanopartículas opsonizadas com albumina e

nanoplateformas estão sendo exploradas para superar as limitações da barreira hematoencefálica (BHE) em terapias de AVC¹⁸.

Sistemas de administração de fármacos com alvo de cisalhamento mostram-se promissores na obtenção de liberação localizada de fármacos para áreas de obstrução vascular¹⁹. Nanopartículas têm sido utilizadas como veículos para fármacos trombolíticos, melhorando a trombólise e reduzindo os efeitos secundários na gestão de doenças trombóticas²⁰, enquanto nanosondas foram desenvolvidas para avaliar a permeabilidade da barreira hematoencefálica (BHE), com o objetivo de melhorar os resultados terapêuticos no acidente vascular cerebral isquêmico²¹.

Sistemas de administração de medicamentos direcionados para a ablação de células musculares cardíacas anormais, tratamento de arritmias e fibrilação atrial pós-operatória são outros benefícios oferecidos pela nanotecnologia. Nanopartículas de sirolimus foram investigadas por seu potencial na redução da resposta inflamatória e das taxas de reestenose em artérias de membros inferiores após lesão por balão²². Os stents revestidos com ácido poli(láctico-co-glicólico) (PLGA), carregados com agentes antiproliferativos, por sua vez, aumentam a endotelização e reduzem o risco de reestenose após a implantação do stent²³. As nanopartículas carregadas com medicamentos mostram-se promissoras no tratamento de lesões ateroscleróticas graves e fatais na doença cardíaca coronária (DCC) e nanopartículas de sílica mesoporosa (MSNPs) aumentam os efeitos terapêuticos do honokiol na inibição da hiperplasia neointimal^{24,25}.

A nanotecnologia também atua em sistemas de administração intrapulmonar em hipertensão pulmonar e edema pulmonar. Emulsões estáveis e sistemas de administração de nanopartículas estão sendo explorados como veículos para vasodilatadores pulmonares aerossolizados e agentes anti-hipertensivos²⁶.

Os nanosistemas oferecem propriedades valiosas para o tratamento de doenças cardiovasculares, incluindo administração de medicamentos direcionada, diagnóstico por imagem, abordagens teranósticas, comportamento responsivo a estímulos e propriedades biomiméticas. Eles melhoram a administração de medicamentos, intervenções nos níveis molecular e celular e capacidades de imagem. A nanotecnologia mostra-se promissora em terapias baseadas em biomateriais, tratamento de trombos¹³, terapias combinadas, cruzamento da barreira hematoencefálica¹⁵, liberação controlada de medicamentos e veículos de medicamentos baseados em células¹⁶. Ela é, portanto, capaz de transformar a medicina cardiovascular e melhorar os resultados dos pacientes.

2. HISTÓRIA DA NANOTECNOLOGIA

Nano é um prefixo grego, que se refere a partículas extremamente pequenas. Nanotecnologia, portanto, é o estudo dessas partículas e sua aplicação na ciência moderna²⁷. As raízes da nanociência remontam ao século V, época dos gregos e Demócrito, quando os filósofos começaram a

se perguntar se a matéria poderia ser dividida em objetos pequenos e essenciais que hoje conhecemos como átomos²⁸. Este tópico foi reintroduzido por Richard Feynman, hoje considerado o pai da nanotecnologia. Em 1959, ele fez a seguinte pergunta: "Por que não podemos escrever os 24 volumes inteiros da Enciclopédia Britânica na cabeça de um alfinete?"²⁹. Esta questão, na época, era meramente hipotética. No entanto, em 1986, Eric Drexler publicou o primeiro livro sobre nanotecnologia e foi pioneiro no campo da engenharia molecular. Graças à inovação desses cientistas, a nanotecnologia agora é usada em vários campos, incluindo a medicina³⁰.

3. APLICAÇÃO DA NANOTECNOLOGIA NA MEDICINA

Desde 1986, o uso da nanotecnologia na medicina tem crescido. A partir de recursos simples, como curativos, cientistas estão desenvolvendo band-aids inteligentes, contendo nanopartículas com terapias antibióticas, propriedades de cicatrização de feridas, recursos de detecção de infecção e perfis de coagulação³¹. Sua especificidade permite que esses sistemas sejam ideais para a administração de medicamentos, que podem controlar antibióticos ou terapia anticâncer para limitar os efeitos colaterais^{32,33}. A nanotecnologia também pode ser utilizada em diagnóstico por imagem, que pode se concentrar em imagens in vivo, que são mais específicas do que as atuais imagens in vitro³⁴.

4. NANOTECNOLOGIA E MEDICINA CARDIOVASCULAR

A doença cardiovascular (DCV) continua sendo uma das principais causas mundiais de morte, resultando em 17,9 milhões de mortes somente em 2019, o correspondente a 32% das mortes globais³⁵. Apesar dos grandes avanços na pesquisa, apenas pequenas melhorias foram observadas no curso da DCVs na sociedade contemporânea³⁶. Quando comparada ao câncer, a DCV não fez tantos avanços na nanotecnologia. Somente em 2022, houve mais artigos publicados sobre nanotecnologia em câncer do que todos os artigos encontrados sobre nanotecnologia em DCV. A DCV é, portanto, o campo ideal para o avanço da nanotecnologia, devido à complexidade de doenças, alta população de pacientes e várias modalidades diagnósticas e terapêuticas³⁷.

5. NANOTECNOLOGIAS E TRATAMENTO CARDIOVASCULAR

O campo da nanomedicina compreende o diagnóstico, tratamento e prevenção de doenças ou lesões para melhorar e manter uma boa qualidade de vida e saúde, com o uso da nanotecnologia³⁸. Um domínio da nanomedicina, por exemplo, visa controlar e manipular entidades biomacromoleculares e supramoleculares que são vitais para a saúde humana, abrangendo DNA, RNA, membranas celulares e bicamadas lipídicas³⁹. As nanopartículas, em particular, são amplamente aceitas como tendo propriedades físico-químicas que melhoram a função biológica, como

uma alta energia de superfície decorrente de sua relação entre área de superfície e volume, molhabilidade, reatividade e rugosidade⁴⁰.

O British Standards Institute⁴¹ define nanopartículas como partículas microscópicas com as três dimensões na nanoescala, variando de 1 a 100 nm. Avanços na pesquisa em nanomedicina levaram a formas aprimoradas de reduzir a toxicidade, prolongar a meia-vida dos medicamentos e reduzir os efeitos colaterais por meio da alteração das propriedades das nanopartículas, mantendo ao mesmo tempo a biocompatibilidade das partículas⁴². A administração direcionada de medicamentos usando nanopartículas é possível por meios ativos ou passivos: o direcionamento ativo requer a conjugação do agente terapêutico a um ligante específico do tecido ou da célula, enquanto o direcionamento passivo envolve o acoplamento do agente terapêutico a um polímero de alto peso molecular, que tem mais permeação e retenção no tecido vascular⁴³.

Uma gama diversificada de nanotecnologias foi desenvolvida para a biomedicina nas últimas décadas, cada uma com suas próprias propriedades e vantagens únicas. Isso inclui micelas, lipossomas, dendrímeros, nanopartículas e o uso de nano-revestimentos⁴⁴. Atualmente, as aplicações terapêuticas da nanotecnologia na medicina estão focadas no tratamento e diagnóstico do câncer⁴⁵. No entanto, o foco está mudando para outras áreas da terapêutica, como medicina cardiovascular⁴⁶ e resistência antimicrobiana⁴⁷.

5.1 Lipossomas

Os lipossomas formam estruturas de bicamada fosfolipídica, com cerca de 50–200 nm de tamanho, com núcleos aquosos encapsulados em fosfolípidios naturais, como o colesterol. Como possuem qualidades de hidrofiliabilidade e hidrofobicidade, os lipossomas podem ser usados como sistemas eficazes de administração de medicamentos. Existem três classificações de lipossomas, com base em seu tamanho e número de bicamadas. Tamanho variável, método de preparação, carga de superfície e composição lipídica são fatores que contribuem para as propriedades apresentadas por um lipossomo. Pequenas vesículas unilamelares (SUV) têm uma única bicamada lipídica e grandes vesículas unilamelares (LUV) são semelhantes às SUVs, enquanto vesículas multilamelares (MLV) têm inúmeras bicamadas⁴⁸.

A manipulação da superfície dos lipossomas pode ser realizada por meio da adição de poli(etilenoglicol) (PEG), dando, ao transportador, propriedades semelhantes a "stealth"⁴⁹. Os "lipossomas stealth" têm um tempo de circulação prolongado, captação reduzida e depuração reduzida por fagócitos ou pelo fígado⁴⁸. Além disso, anticorpos ou outras frações de direcionamento podem ser anexados à superfície lipossomal para atingir áreas específicas⁵⁰. Devido aos processos de agregação plaquetária no infarto do miocárdio, aterosclerose e trombose, a administração de

medicamentos lipossomais direcionados às plaquetas tem potenciais aplicações terapêuticas⁵¹.

Em relação às aplicações na medicina cardiovascular, os lipossomas podem ser usados no tratamento da doença arterial periférica e claudicação intermitente. A prostaglandina E-1 (PGE-1), por exemplo, possui uma ampla gama de propriedades farmacológicas, incluindo vasodilatação, inibição da agregação plaquetária e adesão de leucócitos, além de ação anti-inflamatória. Seu encapsulamento dentro de nanopartículas lipídicas reduziu a degradação de PGE-1 e melhorou tanto o prolongamento do resultado do fármaco quanto o efeito anti-inflamatório, demonstrando potencial real para nanopartículas lipídicas carregadas com PGE-1 em aplicações clínicas⁵².

Lipossomas foram projetados para tratamento direcionado de trombose. A trombose, um bloqueio dos vasos sanguíneos, está associada ao infarto do miocárdio e acidente vascular cerebral. Foram relatados lipossomas carregando o fármaco trombolítico uroquinase, funcionalizados na superfície com um peptídeo ácido arginil-glicil-aspartico cíclico (cRGD). Os peptídeos cRGD se ligam seletivamente aos receptores GPIIb/IIIa nas plaquetas ativas, conferindo entrega direcionada. No cRGD, os lipossomas demonstraram efeito semelhante ao fármaco livre com 75% menos dosagem do fármaco em um modelo de trombose mesentérica em camundongo⁵³.

Estudos relataram o encapsulamento e a administração de berberina – um pequeno alcaloide quaternário de isoquinolina fluorescente – que provou ser útil, em altas doses, como cardioprotetor e para melhora da função cardíaca⁵⁴. Lipossomas carregados com berberina foram desenvolvidos e testados por Allijn et al⁵⁵ para inibição da secreção de IL-6 e proteção da função cardíaca contra remodelação adversa após infarto do miocárdio em camundongos C57BL/6J. In vivo, a formulação lipossomal de berberina preservou significativamente a fração de ejeção cardíaca 28 dias após infarto do miocárdio em 64% em comparação com os lipossomas descarregados e o medicamento livre. Os resultados consideram que a formulação lipossomal de berberina é um tratamento potencial de remodelação adversa após infarto do miocárdio.

O uso de lipossomas é relativamente antigo em comparação aos sistemas baseados em polímeros e é provável que esses sistemas sejam clinicamente aplicáveis em um estágio anterior. No entanto, como observado em outras aplicações de administração de fármacos lipossomais, há algumas desvantagens. Elas incluem a falta de estabilidade desses sistemas no longo prazo, resultando também na liberação prematura do fármaco. Além disso, proporções maiores de excipiente para fármaco são frequentemente necessárias, tornando-os mais caros e menos eficazes do que alguns dos sistemas baseados em polímeros⁴⁸.

5.2 Nanopartículas poliméricas

As nanopartículas poliméricas têm atraído interesse no campo da nanomedicina, devido às qualidades manipulativas dos materiais e ao

potencial de reabsorção no corpo⁴⁰. A rota de entrega das nanopartículas poliméricas depende do seu local de ação e do método minimamente invasivo de colocá-las na circulação sistêmica. A injeção intravenosa é o método mais comum de administração. Porém, a administração oral, mucosa, dérmica ou transdérmica também é viável⁵⁶. Nanopartículas poliméricas constituem uma grande classe de sistemas, incluindo nanopartículas sólidas, nanopartículas anfífilas (formando micelas, vesículas e bastonetes), dendrímeros e sistemas em forma de estrela. Todos esses sistemas possuem sua própria arquitetura e propriedades exclusivas. Em geral, os sistemas baseados em polímeros são mais econômicos e mais fáceis de fabricar e aumentar em escala em comparação aos lipossomos com perfis de estabilidade mais longos⁵⁷.

Existe uma série de polímeros não biodegradáveis, como poli(metacrilato de metila) (PMMA), poli(acrilamida), poli(estireno) e poli(acrilatos)⁵⁸. No entanto, uma toxicidade crônica foi observada em estudos usando esses materiais. Isso levou a um foco em polímeros biodegradáveis, incluindo polímeros sintéticos, como poli(lactídeo) (PLA), copolímeros de poli(lactídeo-co-glicolídeo) (PLGA), poli(ϵ -caprolactona) (PCL) e 17 e poli(aminoácidos)⁵⁶.

Enxertos de politetrafluoroetileno expandido (ePTFE) são mais comumente usados para substituir vasos sanguíneos que foram danificados por isquemia ou placas ateroscleróticas, restabelecendo o fluxo sanguíneo regular. Um estudo foi conduzido usando nanopartículas de poli(ácido láctico-co-glicólico) (PLGA) ligadas covalentemente a superfícies de ePTFE para testar seus efeitos terapêuticos. Após a oxidação da superfície de ePTFE usando H₂O₂/H₂SO₄, a aminólise usando 3-aminopropil trietoxissilano foi realizada. As nanopartículas mostraram boa estabilidade na superfície de ePTFE e a biocompatibilidade do enxerto com fibroblastos de camundongo não demonstraram citotoxicidade substancial, sugerindo o potencial do uso de ePTFE no tratamento de DCV pela incorporação de medicamentos antitrombóticos aos enxertos de polímero⁵⁹.

Korin et al⁶⁰ avaliaram os efeitos de nanopartículas biodegradáveis de ácido poli(láctico-co-glicólico) (PLGA) carregadas com a enzima ativadora do plasminogênio tecidual (tPA), que auxilia na dispersão de coágulos. As nanopartículas foram projetadas especificamente para desintegrar e liberar o medicamento ao encontrar alto estresse de cisalhamento, resultante do estreitamento da vasculatura circundante. Em estudos in vivo, os complexos liberaram tPA rapidamente, dissolvendo o coágulo rapidamente, o que aumentou a taxa de sobrevivência após uma embolia pulmonar induzida. Os resultados indicaram que doses menores de tPA eram necessárias, caso ele fosse incorporado aos enxertos poliméricos, sugerindo um perfil de efeitos colaterais reduzido. Os dados desse estudo revelam que essa tecnologia pode ser aplicada no tratamento de DCVs, com potencial para transformar a medicina cardiovascular.

Quercetina (Qu) encapsulada em nanopartículas poliméricas ou como nanopartículas sólidas de fármacos tem sido objeto de uma série de investigações. Qu é um fármaco antioxidante que demonstrou proteger contra DCVs. Um estudo relatou um novo poli(ácido láctico-co -glicólico) (PLGA) carregado com Qu para prevenção de aterosclerose⁶¹. As partículas desempenharam eficiências de encapsulamento e perfis de liberação de fármacos, indicando esses sistemas como possíveis formulações para proteger contra DCVs.

5.3 Micelas

Micelas são estruturas anfífilas com núcleos hidrofóbicos característicos e conchas hidrofílicas, formadas a partir de moléculas anfífilas baseadas em polímeros ou lipídios. Elas se formam espontaneamente devido a uma redução na energia livre, decorrente da agregação das porções hidrofóbicas do ambiente aquoso e da criação de um núcleo micelar estabilizado com fragmentos hidrofílicos expostos à água⁶². À medida que a concentração de um anfílico aumenta na solução, a energia livre do sistema se eleva, devido às condições desfavoráveis do ambiente, como resultado das interações entre a água e a seção hidrofóbica do anfílico, o que resulta em uma redução na entropia do sistema e na estruturação da água em solução. Micelas são formadas à medida que a concentração micelar crítica (CMC) é atingida⁶³.

A formação de micelas na CMC diminui o número de interações indesejáveis com a água, pois as frações hidrofóbicas são efetivamente removidas do ambiente aquoso. A natureza hidrofóbica do núcleo permite o encapsulamento de fármacos, e a casca hidrofílica aumenta o tempo de circulação e a exposição sistêmica à micela. Seu pequeno tamanho e propriedades físico-químicas permitem a entrada nos tecidos cruzando membranas⁶⁴.

As nanopartículas poliméricas apresentam maior estabilidade em comparação com surfactantes de baixo peso molecular e lipossomas. Isso se deve às suas proporções extremamente baixas de excipiente/fármaco. Portanto, há uma chance reduzida de toxicidade sistêmica resultante do veículo transportador, mas também as torna mais econômicas. A síntese é controlável e elas podem ser facilmente personalizadas para a aplicação, ou seja, adição de ligantes de direcionamento ou moléculas de rastreamento. Mais comumente, os polímeros usados para administração micelar de fármacos são compostos de poliéster ou derivados de poli(aminoácido) para formar a região hidrofóbica. As formas de poliéster que são aprovadas para uso em aplicações humanas incluem poli(ácido láctico) (PLA), poli(ϵ -caprolactona) (PCL) e poli(ácido glicólico), devido à biocompatibilidade, biodegradabilidade e propriedades estruturais⁶⁵.

Um estudo *in vitro* demonstrou o uso de uma micela de copolímero em bloco formada a partir de poli(etilenoglicol)(PEG)- bloco -poliácido carregando uma cadeia lateral (PEG- b -P[Asp(DET)]) como um vetor de

entrega de genes para tratamento de doenças vasculares, com expressão gênica eficiente e baixa citotoxicidade em células musculares lisas vasculares. Para compreender o resultado *in vivo* da transferência de genes, a formulação micelar PEG-*b*-P[Asp(DET)] foi implantada em uma artéria carótida de coelho e o grau de expressão gênica do DNA plasmídeo (pDNA) para a região vascular foi determinado⁶⁶.

A carótida foi ferida usando um cateter de balão, induzindo hiperplasia neointimal, e o pDNA encapsulado foi administrado. A presença de pDNA foi detectada usando a sequência FLAG (p-MP-FLAG). A artéria foi corada com um anticorpo anti-FLAG para confirmar a expressão do gene, cujos resultados confirmaram que a formulação micelar foi superior em comparação aos controles, homopolímero P[Asp(DET)], e polietilenoimina ramificada (BPEI). Os vetores de controle apresentaram uma oclusão significativa do vaso por trombo, o que os vetores micelares estudados não apresentaram. Os resultados deste estudo mostram que as limitações com a tecnologia atual que utiliza vetores virais, como antigenicidade e oncogenicidade, direcionam a pesquisa para o uso de vetores não virais, uma vez que os perfis de segurança e eficácia das nanomicelas são superiores⁶⁶.

Também foi relatado um sistema de entrega inteligente que responde ao microambiente oxidativo da placa aterosclerótica. Micelas de copolímero em bloco foram construídas usando poli(etilenoglicol) e poli(sulfeto de propileno) (PEG-PPS) e usadas para solubilizar andrographolide para diminuir a resposta inflamatória e o nível de espécies reativas de oxigênio (ROS) para tratamento de aterosclerose⁶⁷.

Andrographolide é um composto derivado de planta que conta com efeitos de proteção cardiovascular, por meio da regulação negativa da expressão da óxido nítrico sintase induzível e da regulação positiva da expressão da óxido nítrico sintase endotelial⁶⁸. As micelas responsivas a estímulos formadas resultaram em liberação rápida do fármaco desencadeada pelas ROS, mas também consumiram as ROS por si só nos locais patológicos, resultando na supressão das citocinas pró-inflamatórias. Os autores concluíram que a nova formulação demonstrou excelentes efeitos terapêuticos tanto *in vitro* quanto *in vivo* e, portanto, pode ter potencial promissor contra a aterosclerose⁶⁷.

Micelas poliméricas mistas catiônicas foram desenvolvidas para administração direcionada de lumbroquinase (LK) – uma enzima fibrinolítica originada de minhoca que possui ação antitrombótica. As micelas consistiam em um copolímero em bloco de policaprolactona-*b*-poli(2-(dimetilamino) etil metacrilato) (PCL-PDMAEMA), bem como um copolímero em bloco de metoxi polietilenoglicol-*b*-policaprolactona (mPEG-PCL) perdido com um copolímero em bloco de policaprolactona-*b*-polietilenoglicol com um peptídeo RGD conjugado (PCL-PEG-RGDfk) formando um tratamento conhecido como LKTM. As formulações foram testadas *in vivo* em um modelo de trombose em camundongos. O estudo mostrou que os camundongos tratados com LKTM apresentaram um tempo de sangramento da cauda

significativamente menor em comparação com aqueles tratados apenas com LK ou com as micelas de LK sem direcionamento, sugerindo, portanto, que o novo LKTM reduziu efetivamente o risco de sangramento⁶⁹.

Outros sistemas de micelas mistas relatados incluem a mistura de diferentes misturas Pluronic® (F127 e P123) para a solubilização de olmesartana medoxomila (OLM) – medicamento anti-hipertensivo com baixa solubilidade aquosa, o que resulta em baixa biodisponibilidade. O OLM foi carregado em transportadores de micelas mistas para superar essa barreira físico-química. Proporções de mistura Pluronic® (1:40, 1:50 e 1:60) e várias proporções F127:P123 foram preparadas. O estudo mostrou que as micelas mistas eram capazes de até 43% de eficiência de liberação em comparação com 35% na suspensão do medicamento⁷⁰.

5.4 Dendrímeros

O termo dendrímero deriva do grego dendron, que significa árvore, refletindo a estrutura dessas moléculas ramificadas. A singularidade dos dendrímeros resulta de sua arquitetura tridimensional multiramificada, juntamente com baixa polidispersão e grande funcionalidade⁷¹. Existem muitas vantagens na utilização de dendrímeros como vetores não virais para indicações terapêuticas, ao contrário de outras nanotecnologias. Sua alta solubilidade, maior estabilidade, imunogenicidade mínima e capacidade de facilitar a entrega eficaz de moléculas de fármacos, DNA e RNAs os tornam superiores a outras contrapartes virais e não virais⁷². Uma desvantagem é que eles geralmente possuem exteriores carregados, decorrente do alto número de ramificações em sua superfície, todas com próprias cargas de superfície, o que pode gerar uma natureza altamente catiônica ou altamente aniônica e, se não for totalmente resolvido, pode levar a problemas de toxicidade⁷³.

A topologia dos dendrímeros é classificada como núcleo focal, múltiplos grupos funcionais periféricos e blocos de construção com várias unidades repetidas dentro do núcleo interno. O núcleo focal dentro de um dendrímero foi explorado para hospedar espécies químicas, devido ao ambiente em nanoescala gerado por meio de ramificação extensa. Os dendrímeros também podem apresentar vários grupos funcionais múltiplos na periferia, permitindo uma variedade de interações entre outros dendrímeros e o ambiente molecular circundante. Juntamente com isso, as unidades repetidas permitem flexibilidade dentro do dendrímero, facilitando a manipulação e o encapsulamento de moléculas de fármacos⁷⁴. A exclusividade dessas propriedades possibilita seu uso como sistemas de administração de fármacos. A eficácia aprimorada e as porcentagens de vazamento mais baixas os tornam mais adequados em várias formulações, incluindo oral, ocular e transdérmica, uma vez que os parâmetros farmacocinéticos para dendrímeros também são promissores⁷⁵.

O óxido nítrico (NO) é um vasodilatador potente, regulador da proliferação de células vasculares e mantém a homeostase vascular. Devido

a esses efeitos, ele pode, portanto, desempenhar um papel fundamental na prevenção da aterosclerose. Estudos demonstraram que há potencial para encapsulamento de NO dentro de dendrímeros como uma terapia direcionada para tecido danificado. Lu et al⁷⁶ relataram que a liberação de NO foi bem-sucedida de dendrímeros de poli(propileno imina), o que indica seus usos potenciais como sistemas de administração de medicamentos. Dendrímeros com potencial como agentes de administração de genes para o tratamento de DCVs também foram investigados, em um esforço para controlar a regulação positiva da inflamação em locais direcionados dentro da vasculatura. Estudos demonstraram que dendrímeros carregando plasmídeos de DNA aumentaram a capacidade de sobrevivência, estabilidade e viabilidade do gene dentro do núcleo, reforçando sua viabilidade como agentes terapêuticos prospectivos⁷⁷.

Um dendrímero composto de poli(ácido glutâmico) e poli(etilenoglicol) (PEG) (Gn-PEG-Gn) também foi relatado para a administração de nattokinase (NK) – um fármaco trombolítico, com altos níveis de segurança, baixos efeitos colaterais extremamente sensível à degradação do ambiente externo. Por isso, uma formulação cuidadosa é necessária para que o fármaco seja clinicamente útil. O dendrímero G3-PEG-G3 carregado com NK formado exibiu excelente atividade trombolítica *in vitro*⁷⁸.

Outro estudo relatou o desenvolvimento de um sistema baseado em dendrímero de poli(amidoamina) (PAMAM) como carreadores de fármacos para administração combinada de ramipril (RAPL) e hidroclorotiazida (HCTZ). RAPL é um fármaco anti-hipertensivo e HCTZ é um fármaco diurético, ambos usados no tratamento da pressão alta. Na concentração de 0,8% (p/v), a solubilidade do dendrímero RAPL foi aumentada 4,91 vezes com dendrímero terminado em amina, enquanto o dendrímero ideal para solubilização de HCTZ (3,72 vezes) foi com grupos funcionais terminados em carboxi. As novas formulações resultaram em dissolução mais rápida em comparação com os fármacos livres. As formulações híbridas mostraram padrões de dissolução semelhantes em comparação com o dendrímero carregado com fármaco único. Com isso, os autores concluíram que a estratégia de formulação era promissora para aplicação⁷⁹.

5.5 Nanopartículas de gel

As partículas menos comuns baseadas em polímeros são as nanopartículas gelificadas. Elas se formam com o aumento da concentração do polímero em matrizes de hidrogel, nas quais os medicamentos podem ser incorporados. Esses sistemas permitem um maior retardo da liberação do medicamento e maior estabilidade a longo prazo⁸⁰.

A regeneração do coração isquêmico por meio da utilização de nanopartículas de núcleo/casca carregadas com fator de crescimento endotelial vascular (VEGF) e seu comportamento de gelificação foram monitorados para avaliar a regeneração de células vasculares. O núcleo da nanopartícula de gel foi constituído de lecitina contendo VEGF, com uma

casca compreendendo Pluronic F-127 (copolímero tribloco de poli(óxido de etileno)-poli(óxido de propileno)-poli(óxido de etileno))⁸¹.

O gel induzido pela temperatura foi formado quando as nanopartículas foram adicionadas a uma solução contendo monocaprilato de propilenoglicol à temperatura corporal. Nanopartículas gelificadas e não gelificadas foram adicionadas à amostra in vivo e testes de análise funcional foram conduzidos no tecido miocárdico. Os resultados demonstraram que houve uma melhora na função cardíaca (débito cardíaco e fração de ejeção) com nanopartículas de núcleo/casca carregadas com VEGF gelificado em comparação com nanopartículas não gelificadas⁸¹.

5.6 Stents nano-revestidos

O enxerto de bypass da artéria coronária (CABG) e a angioplastia coronária transluminal percutânea (PTCA)/intervenção coronária percutânea (PCI) são terapias invasivas usadas comumente na prática clínica para aliviar bloqueios na vasculatura miocárdica. O CABG envolve uma grande cirurgia cardíaca, enquanto o PTCA é um procedimento não cirúrgico, pelo qual uma artéria é alargada usando um balão e, em alguns casos, é mantida aberta usando um stent. Os stents são compostos de malha de arame fina, usada para reter fluxo sanguíneo suficiente através da artéria previamente ocluída, preservando assim sua permeabilidade⁸².

O risco do uso de stents na reperfusão de tecido cardíaco é de reestenose dentro da vasculatura, que ocorre devido à distensão excessiva do vaso doente, resultando em ruptura endotelial, fratura laminar elástica interna e dissecação médica. Vários processos contribuem para a estenose intra-stent, incluindo recuo elástico, realocação de placas posicionadas axialmente e remodelação negativa. A formação de neoíntima é a principal causa da estenose intra-stent, por meio da qual plaquetas, mitógenos e citocinas se agregam. Os resultados da proliferação celular e a síntese da matriz extracelular e do colágeno levam à criação da neoíntima⁸³. Um método que pode ser utilizado para reduzir a incidência de estenose intra-stent é o uso de stents liberadores de fármacos (DES), que liberam o fármaco incorporado na localidade de sua colocação. Os stents podem ser revestidos em vários polímeros, como poli(ácido láctico-co-glicólico) (PLGA), polietilenoglicol (PEG) e policaprolactona (PCL)⁸⁴.

O uso do polímero poli(carbonato-ureia) uretano de silsesquioxano oligomérico poliédrico (POSS-PCU) com anticorpos anti-CD34 anexados foi estudado como um possível polímero nanocompósito para revestir stents de metal descoberto, em uma tentativa de melhorar a revascularização endotelial⁸⁵. Os resultados do estudo de Tan et al⁸⁵ indicaram que o POSS-PCU tinha biocompatibilidade avançada e hemocompatibilidade in vitro. Isso é apoiado por pesquisas sobre o uso de POSS-PCU no campo de substituições de válvulas cardíacas. Válvulas sintéticas feitas de nanocompósitos POSS-PCU foram testadas, demonstrando sua

biocompatibilidade e bioestabilidade contra oxidação, hidrólise e ataque enzimático *in vitro* e *in vivo*⁸⁶.

Porém, também foi demonstrado que o uso de stents liberadores de fármacos em modelos animais levou ao atraso da cicatrização arterial e promoveu inflamação no local da sobreposição nos stents implantados. Os stents liberadores de paclitaxel (PES) sobrepostos mostraram um maior grau de deposição de fibrina e formação de neointima, levantando preocupações sobre a segurança em seres humanos, toxicidade de medicamentos e outras complicações sistêmicas decorrentes de locais de sobreposição⁸⁷.

O uso de POSS-PCU como um revestimento nanocompósito em stents resultou em testes em humanos. O primeiro ensaio em homem avaliou a eficácia e as implicações de longo prazo dos stents revestidos com fármacos não poliméricos (DCS) em pacientes com doença arterial coronária de novo, com tempos de acompanhamento de 4 meses, 12 meses e 5 anos. Notavelmente, em 4 meses, houve uma taxa significativamente menor de perda de lúmen com o DCS do que com o PES. Os resultados não demonstraram inferioridade ao PES na taxa de perda de lúmen, uma subclasse de hiperplasia neointimal⁸⁸.

6. NANOPARTÍCULAS PARA DIAGNÓSTICO POR IMAGEM

As nanopartículas usadas para suprir uma necessidade não atendida no campo da imagem, oferecendo soluções na imagem médica devido aos seus bons perfis de biodisponibilidade, versatilidade de uso e facilidade de manipulação. Elas contam com qualidades adaptáveis para gerar veículos de imagem multimodais e multifuncionais com características modificáveis, facilitando a integração de materiais de contraste, ligantes e grupos funcionais⁸⁹.

A ressonância magnética cardiovascular (RMC) é um método não invasivo para a detecção de inflamação – uma complicação importante da doença decorrente da fisiopatologia da doença cardíaca coronária. Sua detecção precoce por meio da utilização desses métodos pode, portanto, melhorar o prognóstico. A RMC depende da observação de alterações na configuração do tecido miocárdico. O gadolínio mostra a composição das placas, incluindo os detalhes da capa fibrosa, núcleo necrótico, conteúdo de macrófagos e extensão da revascularização da placa. Além disso, a RMC com contraste (ceCMR) pode ser empregada para o reconhecimento de edema, necrose e fibrose do miocárdio, usando agentes de contraste de gadolínio ou flúor-19. O miocárdio saudável limpa o agente de contraste rapidamente, enquanto os tecidos danificados retêm o corante⁹⁰.

A imagem ponderada em T1 estabeleceu a RMC como uma técnica, pela qual o agente de contraste de gadolínio foi detectado em > 90% do miocárdio após insulto, como resultado de infarto do miocárdio induzido em modelos *in vivo*, demonstrando com sucesso a precisão da RMC como uma ferramenta de diagnóstico. Esses avanços no diagnóstico por imagem também permitem aprimorar a terapia centrada no paciente, por meio da

identificação mais clara das placas ateroscleróticas e da extensão da aterosclerose para orientar a dosagem de estatinas necessária para ter um melhor efeito profilático, por exemplo⁹⁰.

As nanopartículas de ouro também têm se mostrado muito promissoras tanto na medicina cardiovascular quanto na imagem oncológica. O ouro é um metal nobre e essencialmente um material inerte que é estável e biocompatível. As partículas de ouro apresentam uma variedade de formas e tamanhos, incluindo hastes, esferas, gaiolas, estrelas, crescentes e prismas, com tamanhos variando de 1 a 500 nm, sendo excretadas renalmente. A taxa de eliminação por filtração glomerular pode ser modificada anexando cadeias de PEG à superfície da nanopartícula para aumentar a hidrofiliabilidade e o tempo de circulação da nanopartícula⁹¹. As nanopartículas de ouro podem ser usadas em imagens ópticas cardiovasculares: a imagem fotoacústica é baseada na detecção de ultrassom e imagem óptica, em que a luz é usada como fonte de excitação e o ultrassom detecta ondas sonoras geradas pelo alvo, gerando imagens de absorção óptica⁹².

7. DIREÇÕES E LIMITAÇÕES FUTURAS

Nanopartículas são usadas para proteger medicamentos da degradação, transportar agentes terapêuticos para locais-alvo e facilitar a liberação controlada. Na maioria dos estudos, elas têm sido usadas na administração de medicamentos por suas propriedades de acumulação passiva e fagocitose por macrófagos. O pequeno tamanho das nanopartículas as ajuda a penetrar capilares e passar através das membranas celulares. A flexibilidade de criá-las usando uma ampla gama de biomateriais – biocompatíveis e biodegradáveis – permite que elas forneçam liberação lenta e duradoura de medicamentos. O tipo mais estabelecido de partícula são os nanolipossomas, por várias razões: eles são fáceis de preparar, têm potencial para serem modificados, têm excelente biocompatibilidade e têm a capacidade de transportar medicamentos hidrofílicos e lipofílicos⁹³.

Outra vantagem dos nanolipossomas é sua capacidade de melhorar a terapia genética, no transporte e transferência de ácidos nucleicos através da membrana celular. Em comparação com outros vetores de terapia genética, como vetores virais, eles exibem alta eficiência transgênica sem toxicidade⁹⁴. Na realidade, seu fast-tracking é evidente nas aprovações de vacinas baseadas em mRNA para COVID-19⁹⁵⁻⁹⁷. No entanto, nanopartículas não direcionadas foram criticadas por seus efeitos fora do alvo e efeitos colaterais imprevisíveis. Portanto, alguns grupos empregaram ligantes para direcionar diretamente as nanopartículas para biomarcadores específicos para direcionamento ativo, enquanto outros usaram nanopartículas responsivas a estímulos que requerem estímulos externos (ultrassom, responsividade plasmônica ou magnética) para administração de medicamentos^{98,99}.

Apesar de todos os benefícios e da pesquisa pré-clínica conduzida nesses campos, ainda existem limitações ao uso de nanopartículas em DCVs. A maioria das nanopartículas é produzida em pequenas quantidades para estudos pré-clínicos e pode sofrer variações de lote para lote ou enfrentar dificuldades no aumento de escala¹⁰⁰. Embora algumas nanopartículas estejam em uso clínico, tanto a Food and Drugs Administration (FDA) quanto a European Medicines Agency (EMA) ainda não aprovaram nenhum produto de nanomedicina cardiovascular. Isso exigirá que as partículas superem vários desafios, incluindo aumento de escala, eficiência de carregamento de fármacos, perfil de liberação de fármacos e estabilidade. A complexidade dos DCVs requer a criação de nanopartículas orientadas por doenças em vez da geração orientada por formulações. No geral, as aplicações da nanomedicina cardiovascular para pacientes ainda estão em estágios iniciais e será necessário um esforço considerável para alcançar avanços clínicos¹⁰¹.

REFERÊNCIAS

1. Pillai SC, Borah A, Jacob EM, Kumar DS. Nanotechnological approach to delivering nutraceuticals as promising drug candidates for the treatment of atherosclerosis. *Drug Deliv.* 2021;28(1):550-68.
2. Kim M, Sahu A, Hwang Y, Kim GB, Nam GH, Kim IS, et al. Targeted delivery of anti-inflammatory cytokine by nanocarrier reduces atherosclerosis in Apo E^{-/-} mice. *Biomaterials.* 2020;226:12.
3. Bonnet S, Prevot G, Mornet S, Jacobin-Valat MJ, Mousli Y, Hemadou A, et al. A nano-emulsion platform functionalized with a fully human scfv-fc antibody for atheroma targeting: towards a theranostic approach to atherosclerosis. *Int J Mol Sci.* 2021;22(10):5188.
4. Mog B, Asase C, Chaplin A, Gao H, Rajagopalan S, Maiseyeu A. Nano-antagonist alleviates inflammation and allows for MRI of atherosclerosis. *Nanotheranostics.* 2019;3(4):342-55.
5. Wijaya A, Maruf A, Wu W, Wang GX. Recent advances in micro- and nano-bubbles for atherosclerosis applications. *Biomater Sci.* 2020;8(18):4920-39.
6. Song YL, Jing HQ, Vong LB, Wang JP, Li N. Recent advances in targeted stimuli-responsive nano-based drug delivery systems combating atherosclerosis. *Chin Chem Lett.* 2022;33(4):1705-17.
7. Yin MD, Lin JF, Li C, Jiang YJ, Shao JW. Platelet membrane-cloaked selenium/ginsenoside Rb1 nanosystem as biomimetic reactor for atherosclerosis therapy. *Colloids Surf B Biointerfaces.* 2022;214:11.

8. Guan Y, Niu H, Wen J, Dang Y, Zayed M, Guan J. Rescuing cardiac cells and improving cardiac function by targeted delivery of oxygen-releasing nanoparticles after or even before acute myocardial infarction. *ACS Nano*. 2022;16(12):19551-66.
9. Wang Y, Zhang K, Li T, Maruf A, Qin X, Luo L, et al. Macrophage membrane functionalized biomimetic nanoparticles for targeted anti-atherosclerosis applications. *Theranostics*. 2021;11(1):164-80.
10. Wang DK, Rahimi M, Filgueira CS. Nanotechnology applications for cardiovascular disease treatment: current and future perspectives. *Nanomedicine (Lond)*. 2021;34:9.
11. Yang Y, Shi C, Hou X, Zhao Y, Chen B, Tan B, et al. Modified VEGF targets the ischemic myocardium and promotes functional recovery after myocardial infarction. *J Control Release*. 2015;213:27-35.
12. Florea A, Sigl JP, Morgenroth A, Vogg A, Sahnoun S, Winz OH, et al. Sodium [(18)F] fluoride PET can efficiently monitor in vivo atherosclerotic plaque calcification progression and treatment. *Cells*. 2021;10(2):275.
13. Shen MH, Wang YJ, Hu F, Lv LW, Chen K, Xing GM. Thrombolytic agents: nanocarriers in targeted release. *Molecules*. 2021;26(22):6776.
14. Hardy N, Viola HM, Johnstone VP, Clemons TD, Cserne Szappanos H, Singh R, et al. Nanoparticle-mediated dual delivery of an antioxidant and a peptide against the L-type Ca²⁺ channel enables simultaneous reduction of cardiac ischemia-reperfusion injury. *ACS Nano*. 2015;9(3):279-89.
15. Mahmood E, Bae S, Chaudhary O, Feng R, Mahmood F, Robson S, et al. Neuropeptide Y(3-36) incorporated into PVAX nanoparticle improves angiogenesis in a murine model of myocardial ischemia. *Eur J Pharmacol*. 2020;882:173261.
16. Tan H, Song Y, Chen J, Zhang N, Wang Q, Li Q, et al. Platelet-like fusogenic liposome-mediated targeting delivery of miR-21 improves myocardial remodeling by reprogramming macrophages post-myocardial ischemia-reperfusion injury. *Adv Sci (Weinh)*. 2021;8(15):e2100787.
17. Timin AS, Litvak MM, Gorin DA, Atochina-Vasserman EN, Atochin DN, Sukhorukov GB. Cell-based drug delivery and use of nano-and microcarriers for cell functionalization. *Adv Healthc Mater*. 2018;7(15):1700818.
18. Xu J, Wang X, Yin H, Cao X, Hu Q, Lv W, et al. Sequentially site-specific delivery of thrombolytics and neuroprotectant for enhanced treatment of ischemic stroke. *ACS Nano*. 2019;13(8):8577-88.

19. Epshtein M, Korin N. Shear targeted drug delivery to stenotic blood vessels. *J Biomech.* 2017;50:217-21.
20. Varna M, Juenet M, Bayles R, Mazighi M, Chauvierre C, Letourneur D. Nanomedicine as a strategy to fight thrombotic diseases. *Future Sci OA.* 2015;1(1):FSO46.
21. Zheng S, Bai YY, Changyi Y, Gao X, Zhang W, Wang Y, et al. Multimodal nanoprobe evaluating physiological pore size of brain vasculatures in ischemic stroke models. *Adv Healthc Mater.* 2014;3(11):1909-18.
22. Xiong F, Liu K, Liu S, Chen J, Liu J, Wang H, et al. Safety, heart specificity, and therapeutic effect evaluation of Guanfu base A-loaded solid nanolipids in treating arrhythmia. *Drug Deliv Transl Res.* 2018;8(6):1471-82.
23. Liang CY, Tian Y, Zou XR, Hu YC, Zhou H, Yang L, et al. Improve endothelialization of metallic cardiovascular stent via femtosecond laser induced micro/nanostructure dependent cells proliferation and drug delivery control. *Colloids Surf B Biointerfaces.* 2022;212:8.
24. Maranhao RC, Tavares ER. Advances in non-invasive drug delivery for atherosclerotic heart disease. *Expert Opin Drug Deliv.* 2015;12(7):1135-47.
25. Wei X, Fang Z, Sheng J, Wang Y, Lu P. Honokiol-mesoporous silica nanoparticles inhibit vascular restenosis via the suppression of TGF-beta signaling pathway. *Int J Nanomedicine.* 2020;15:5239-52.
26. Ferguson SK, Pak DI, Hopkins JL, Harral JW, Redinius KM, Loomis Z, et al. Pre-clinical assessment of a water-in-fluorocarbon emulsion for the treatment of pulmonary vascular diseases. *Drug Deliv.* 2019;26(1):147-57.
27. Mansoori G, Fauzi Soelaiman T. Nanotechnology—an introduction for the standards community. *J ASTM Int.* 2005;2:1–22.
28. Gnach A, Lipinski T, Bednarkiewicz A, et al. Upconverting nanoparticles: assessing the toxicity. *Chem Soc Rev.* 2015;44:1561–1584.
29. Feynman RP. There's plenty of room at the bottom. *Eng Sci.* 1960;23:22–36.
30. Drexler, E.K. *Engines of creation: the coming era of nanotechnology.* Anchor Press; 1986.

31. Cacciatore MA, Scheufele DA, Corley EA. From enabling technology to applications: the evolution of risk perceptions about nanotechnology. *Public Understand Sci.* 2011;20:385–404.
32. Hofmann-Amttenbrink M, Hofmann H, Hool A, et al. Nanotechnology in medicine: European research and its implications. *Swiss Med Wkly.* 2014;144:w14044.
33. Subedi SK. An introduction to nanotechnology and its implications. *Him Phy.* 2014;5:78–81.
34. Woźniak M, Płoska A, Siekierzycka A, et al. Molecular imaging and nanotechnology-emerging tools in diagnostics and therapy. *Int J Mol Sci.* 2022;23:2658.
35. WHO. Cardiovascular diseases (CVDs). 2021. Disponível em: who.int.
36. Roth GA, Mensah GA, Johnson CO, et al; GBD-NHLBI-JACC Global Burden of Cardiovascular Diseases Writing Group. Global burden of cardiovascular diseases and risk factors, 1990-2019: update from the GBD 2019 study. *J Am Coll Cardiol.* 2020;76:2982–3021.
37. Smith BR, Edelman ER. Nanomedicines for cardiovascular disease. *Nat Cardiovasc Res.* 2023;2:351–367.
38. Patil M, Mehta D, Guvva S. Future impact of nanotechnology on medicine and dentistry. *J Indian Soc Periodontol.* 2008;12(2):34-40.
39. Tomalia DA, Reyna LA, Svenson S. Dendrimers as multipurpose nanodevices for oncology drug delivery and diagnostic imaging. *Biochem Soc Trans.* 2007;35(1):61-7.
40. Jiang W, Rutherford D, Vuong T, Liu H. Nanomaterials for treating cardiovascular diseases: a review. *Bioact Mater.* 2017;2(4):185-98.
41. British Standards Institute. PAS 71:2011: nanoparticles-vocabulary [Internet]. London: BSI; 2011. Disponível em: <https://shop.bsigroup.com/upload/Shop/Download/Nano/PAS71.pdf>
42. Gupta A, Gupta M. Synthesis and surface engineering of iron oxide nanoparticles for biomedical applications. *Biomaterials.* 2005;26(18):3995-4021.
43. Patel D, Bailey S. Nanotechnology in cardiovascular medicine. *Catheter Cardiovasc Interv.* 2007;69(4):643-54.

44. De Jong WH, Borm PJA. Drug delivery and nanoparticles: applications and hazards. *Int J Nanomed*. 2008;3(2):133-49.
45. Sanna V, Pala N, Sechi M. Targeted therapy using nanotechnology: focus on cancer. *Int J Nanomed*. 2014;9:467-83.
46. Binsalamah ZM, Paul A, Prakash S, Shum-Tim D. Nanomedicine in cardiovascular therapy: recent advancements. *Expert Rev Cardiovasc Ther*. 2012;10(7):805-15.
47. Kumar M, Curtis A, Hoskins C. Application of nanoparticle technologies in the combat against anti-microbial resistance. *Pharmaceutics*. 2018;10(1):11.
48. Sahoo S, Labhasetwar V. Nanotech approaches to drug delivery and imaging. *Drug Discov Today*. 2003;8(24):1112-20.
49. Immordino M, Dosio F, Cattel L. Stealth liposomes: review of the basic science, rationale, and clinical applications, existing and potential. *Int J Nanomed*. 2006;1(3):297-315.
50. Levchenko TS, Hartner WC, Torchilin VP. Liposomes in diagnosis and treatment of cardiovascular disorders. *Methodist DeBakey Cardiovasc J*. 2012;8(1):36-41.
51. Ruiz-Esparza G, Flores-Arredondo J, Segura-Ibarra V, et al. The physiology of cardiovascular disease and innovative liposomal platforms for therapy. *Int J Nanomed*. 2013;8:629-40.
52. Gao Y, Xu P, Chen L, Li Y. Prostaglandin E1 encapsulated into lipid nanoparticles improves its anti-inflammatory effect with low side-effect. *Int J Pharm*. 2010;387(1-2):263-71.
53. Zhang M, Li C, Zhou D, et al. Cyclic RGD functionalized liposomes encapsulating urokinase for thrombolysis. *Acta Biomater*. 2018;70:227-36.
54. Huang Z, Han Z, Ye B, et al. Berberine alleviates cardiac ischemia/reperfusion injury by inhibiting excessive autophagy in cardiomyocytes. *Eur J Pharmacol*. 2015;762:1-10.
55. Allijn IE, Czarny SMS, Wang X, et al. Liposome encapsulated berberine treatment attenuates cardiac dysfunction after myocardial infarction. *J Control Rel*. 2017;247:127-33.
56. Elsabahy M, Wooley K. Design of polymeric nanoparticles for biomedical delivery applications. *Chem Soc Rev*. 2012;41(7):2545-61.

57. Hoskins C, Thoo-Lin PK, Cheng WP. A review of comb-shaped amphiphilic polymers for hydrophobic drug solubilisation. *Ther Deliv*. 2012;3(1):59-79.
58. Banik BL, Fattahi P, Brown JL. Polymeric nanoparticles: the future of nanomedicine. *WIREs Nanomed Nanobiotechnol*. 2016;8(2):271-99.
59. Al Meslmani B, Mahmoud G, Bakowsky U. Development of expanded polytetrafluoroethylene cardiovascular graft platform based on immobilization of poly lactic-co-glycolic acid nanoparticles using a wet chemical modification technique. *Int J Pharm*. 2017;529(1-2):238-44.
60. Korin N, Kanapathipillai M, Matthews B, et al. Shear-activated nanotherapeutics for drug targeting to obstructed blood vessels. *Science*. 2012;337(6095):738-42.
61. Giannouli M, Karagkiozaki V, Pappa F, et al. Fabrication of quercetin-loaded PLGA nanoparticles via electrohydrodynamic atomization for cardiovascular disease. *Mater Today Proc*. 2018;5(13):15998-16005.
62. Mourya VK, Inamdar N, Nawale RB, Kulthe SS. Polymeric micelles: general considerations and their application. *Indian J Pharm Ed Res*. 2011;45(2):128-38.
63. Trinh H, Joseph M, Cholkar K, Mitra R, Mitra A. Nanomicelles in diagnosis and drug delivery. In: Mitra A, Cholkar K, Mandal A, editors. *Emerging nanotechnologies for diagnostics, drug delivery and medical devices*. Amsterdam: Elsevier; 2017. p. 45-8.
64. Eniola-Adefeso O, Heslinga MJ, Porter TM. Design of nano vectors for therapy and imaging of cardiovascular diseases. *Methodist DeBaakey Cardiovasc J*. 2012;8(1):13-7.
65. Gaucher G, Dufresne M, Sant V, et al. Block copolymer micelles: preparation, characterization and application in drug delivery. *J Control Release*. 2005;109(1-3):169-88.
66. Akagi D, Oba M, Koyama H, et al. Biocompatible micellar nanovectors achieve efficient gene transfer to vascular lesions without cytotoxicity and thrombus formation. *Gene Ther*. 2007;14(14):1029-38.
67. Wu T, Chen X, Wang Y, et al. Aortic plaque-targeted andrographolide delivery with oxidation-sensitive micelle effectively treats atherosclerosis via

simultaneous ROS capture and anti-inflammation. *Nanomed Nanotechnol Biol Med*. 2018;14(7):2215-26.

68. Kajal A, Kishore L, Kaur N, Gollen R, Singh R. Therapeutic agents for the management of atherosclerosis from herbal sources. *Beni Suef Univ J Basic Appl Sci*. 2016;5(2):156-69.

69. Pan Y, Wang X, Yin Z. Synthesis and evaluation of cationic polymeric micelles as carriers of lumbrokinase for targeted thrombolysis. *Asian J Pharm Sci*. 2018;13(6):582-90.

70. El-Gendy MA, El-Assal MIA, Tadros MI, El-Gazayerly ON. Olmesartan medoxomil-loaded mixed micelles: preparation, characterization and in-vitro evaluation. *Future J Pharm Sci*. 2017;3(1):90-4.

71. Sherje AP, Jadhav M, Dravyakar BR, Kadam D. Dendrimers: a versatile nanocarrier for drug delivery and targeting. *Int J Pharm*. 2018;548:7070-7720.

72. Mendes LP, Pan J, Torchilin VP. Dendrimers as nanocarriers for nucleic acid and drug delivery in cancer therapy. *Molecules*. 2017;22(8):1401.

73. Jain K, Keharwani P, Gupta U, Jain NK. Dendrimer toxicity: lets meet the challenge. *Int J Pharm*. 2010;394(1-2):122-42.

74. Jang WD, Aida T. Dendritic physical gels: structural parameters for gelation with peptide-core dendrimers. *Macromolecules*. 2003;36(22):8461-9.

75. Yu M, Jie X, Xu L, Chen C, Shen W, Cao Y, et al. Recent advances in dendrimer research for cardiovascular diseases. *Biomacromolecules*. 2015;16(8):2588-95.

76. Lu Y, Sun B, Li C, Schoenfisch M. Structurally diverse nitric oxide-releasing poly(propylene imine) dendrimers. *Chem Mater*. 2011;23(17):4227-33.

77. Gothwal A, Kesharwani P, Gupta U, Khan I, Amin MCIM, Banerjee S, et al. Dendrimers as an effective nanocarrier in cardiovascular disease. *Curr Pharm Des*. 2015;21(29):4519-26.

78. Zhang SF, Gao C, Lü S, He J, Liu M, Wu C, et al. Synthesis of PEGylated polyglutamic acid peptide dendrimer and its application in dissolving thrombus. *Colloids Surf B Biointerfaces*. 2017;159:284-92.

79. Singh MK, Pooja D, Kulhari H, Jain SK, Sistla R, Chauhan AS. Poly(amidoamine) dendrimer-mediated hybrid formulation for combination therapy of ramipril and hydrochlorothiazide. *Eur J Pharm Sci.* 2017;96:84-92.
80. Hamidi M, Azadi A, Rafiei P. Hydrogel nanoparticles in drug delivery. *Adv Drug Deliv Rev.* 2008;60(15):1638-49.
81. Oh K, Song J, Yoon S, Park Y, Kim D, Yuk S. Temperature induced gel formation of core/shell nanoparticles for the regeneration of ischemic heart. *J Control Release.* 2010;146(2):207-11.
82. National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE). Guidance on the use of coronary artery stents. NICE guidelines. 2008.
83. Bennett MR. In-stent stenosis: pathology and implications for the development of drug eluting stents. *Heart.* 2003;89(2):218-24.
84. Acharya G, Lee C, Lee Y. Optimization of cardiovascular stent against restenosis: factorial design-based statistical analysis of polymer coating conditions. *PLoS One.* 2012;7(8):e43100.
85. Tan A, Farhatnia Y, Goh DGN, de Mel A, Lim J, Teoh S, et al. Surface modification of a polyhedral oligomeric silsesquioxane poly(carbonate-urea) urethane (POSS-PCU) nanocomposite polymer as a stent coating for enhanced capture of endothelial progenitor cells. *Biointerphases.* 2013;8:23.
86. Kidane A, Burriesci G, Edirisinghe M, Ghanbari H, Bonhoeffer P, Seifalian A. A novel nanocomposite polymer for development of synthetic heart valve leaflets. *Acta Biomater.* 2009;5(7):2409-17.
87. Finn A, Kolodgie F, Harnek J, Guerrero L, Acampado E, Tefera K, et al. Differential response of delayed healing and persistent inflammation at sites of overlapping sirolimus- or paclitaxel-eluting stents. *Circulation.* 2005;112(2):270-7.
88. Costa R, Abizaid A, Mehran R, Schofer J, Schuler G, Hauptmann K, et al. Polymer-free biolimus A9-coated stents in the treatment of de novo coronary lesions. *JACC Cardiovasc Interv.* 2016;9(1):51-64.
89. Stendahl J, Sinusas A. Nanoparticles for cardiovascular imaging and therapeutic delivery, part 1: compositions and features. *J Nucl Med.* 2015;56(10):1469-75.
90. Bietenbeck M, Florian A, Sechtem U, Yilmaz A. The diagnostic value of iron oxide nanoparticles for imaging of myocardial inflammation—quo vadis? *J Cardiovasc Magn Reson.* 2015;17(1):1.

91. Varna M, Xuan H, Fort E. Gold nanoparticles in cardiovascular imaging. Wiley Interdiscip Rev Nanomed Nanobiotechnol. 2018;10(6):e1512.
92. Chen Y, Yeager D, Emelianov S. Photoacoustic imaging for cancer diagnosis and therapy guidance. In: Cancer Theranostics. Elsevier Inc., New York; 2014. p. 139-58.
93. Sercombe L, Veerati T, Moheimani F, Wu SY, Sood AK, Hua S. Advances and challenges of liposome assisted drug delivery. Front Pharmacol. 2015;6:286.
94. Michel T, Luft D, Abraham MK, Reinhardt S, Salinas Medina ML, Kurz J, et al. Cationic nanoliposomes meet mRNA: efficient delivery of modified mRNA using hemocompatible and stable vectors for therapeutic applications. Mol Ther Nucleic Acids. 2017;8:459-68.
95. Baden LR, El Sahly HM, Essink B, Kotloff K, Frey S, Novak R, et al. Efficacy and safety of the mRNA-1273 SARS-CoV-2 vaccine. N Engl J Med. 2021;384(5):403-16.
96. Khurana A, Allawadhi P, Khurana I, Allwadhi S, Weiskirchen R, Banothu AK, et al. Role of nanotechnology behind the success of mRNA vaccines for COVID-19. Nano Today. 2021;38:101142.
97. Polack FP, Thomas SJ, Kitchin N, Absalon J, Gurtman A, Lockhart S, et al. Safety and efficacy of the BNT162b2 mRNA Covid-19 vaccine. N Engl J Med. 2020;383(27):2603-15.
98. Refaat A, del Rosal B, Palasubramaniam J, Pietersz G, Wang X, Moulton SE, et al. Near-infrared light-responsive liposomes for protein delivery: towards bleeding-free photothermally-assisted thrombolysis. J Control Release. 2021;337:212-23.
99. Refaat A, del Rosal B, Palasubramaniam J, Pietersz G, Wang X, Peter K, et al. Smart delivery of plasminogen activators for efficient thrombolysis; recent trends and future perspectives. Adv Ther. 2021;4(6):2100047.
100. Cicha I, Chauvierre C, Texier I, Cabella C, Metselaar JM, Szebeni J, et al. From design to the clinic: practical guidelines for translating cardiovascular nanomedicine. Cardiovasc Res. 2018;114(14):1714-27.
101. Iafisco M, Alogna A, Miragoli M, Catalucci D. Cardiovascular nanomedicine: the route ahead. Nanomedicine. 2019;14(19):2391-4.

CAPÍTULO 8

TERAPIAS GÊNICAS E CELULARES NA CARDIOLOGIA: O FUTURO DA MEDICINA REGENERATIVA

Fernanda Turque Martins

RESUMO

As doenças cardiovasculares (DCV) representam uma das principais causas de morbimortalidade global, impulsionando a busca por estratégias terapêuticas inovadoras. Nesse contexto, as terapias gênicas e celulares têm emergido como promissoras abordagens para a regeneração do tecido cardíaco, oferecendo novas perspectivas para pacientes com insuficiência cardíaca, infarto do miocárdio e outras condições debilitantes. A terapia celular baseia-se na utilização de células-tronco ou progenitoras para promover a regeneração do miocárdio danificado. Células-tronco mesenquimais, células derivadas da medula óssea e células progenitoras endoteliais são algumas das principais fontes estudadas, visando melhorar a função cardíaca por meio da diferenciação celular e da liberação de fatores parácrinos que estimulam a angiogênese e reduzem a inflamação. Ensaios clínicos demonstram benefícios modestos, sugerindo a necessidade de aprimoramento na retenção e integração celular ao tecido-alvo. Já a terapia gênica busca modificar a expressão de genes envolvidos na homeostase cardíaca, utilizando vetores virais ou não virais para introduzir material genético no coração. Estratégias incluem a entrega de fatores de crescimento, como VEGF e FGF, para promover a revascularização, ou a modulação de genes que regulam a apoptose e a contratilidade miocárdica. Avanços recentes na tecnologia CRISPR-Cas9 também possibilitam a correção de mutações associadas a cardiomiopatias hereditárias, ampliando o potencial terapêutico dessa abordagem. Apesar dos avanços, desafios persistem, como a segurança na manipulação genética, o risco de resposta imunológica adversa e a eficácia limitada da integração celular no tecido cardíaco. A combinação de terapia gênica com terapia celular tem sido explorada como estratégia sinérgica para superar essas limitações. O futuro das terapias gênicas e celulares na cardiologia regenerativa depende de pesquisas que aprimorem a especificidade e a durabilidade dos efeitos terapêuticos. O desenvolvimento de biomateriais para melhorar a retenção celular e novas abordagens de edição gênica pode revolucionar o tratamento das doenças cardiovasculares, oferecendo esperança para milhões de pacientes no mundo.

Palavras-chave: Terapia gênica. Terapia celular. Células-tronco. Medicina regenerativa. Regeneração miocárdica.

1. TERAPIAS REGENERATIVAS CARDÍACAS BASEADAS EM CÉLULAS

Nos últimos 25 anos, estudos regenerativos baseados em células se concentraram em restaurar a função de um coração lesionado pela administração de células-tronco/progenitoras exógenas ou outras células somáticas adultas. Diferentes fontes celulares foram investigadas, incluindo células-tronco adultas derivadas da medula óssea e células adiposas, células derivadas da cardiosfera, mioblastos esqueléticos e células-tronco pluripotentes. O objetivo principal desses estudos era de que essas células se diferenciassem em novos cardiomiócitos e se integrassem ao miocárdio hospedeiro lesionado, melhorando a função cardíaca. Ao longo dos anos, em meio a tentativas e desafios, os pesquisadores identificaram vários mecanismos de função cardíaca melhorada com transplante celular, seja mediado pelo efeito parácrino ou pela substituição celular direta de cardiomiócitos junto com a neovascularização¹⁻⁴.

2. CÉLULAS-TRONCO ADULTAS PARA REGENERAÇÃO CARDÍACA

2.1 Células derivadas da medula óssea

Uma das primeiras fontes de células para regeneração cardíaca a ser investigada foram as células derivadas da medula óssea. Considerava-se que essa fonte era a candidata mais adequada, dada a presença de células-tronco adultas na medula óssea e sua suposta capacidade de se diferenciar em outras linhagens celulares. Estudos em animais relataram que: os hemangioblastos da medula óssea contribuíram para a formação de novos vasos; as células-tronco hematopoiéticas da medula óssea eram capazes de se diferenciar em cardiomiócitos, endotélio e células musculares lisas⁵⁻⁶; as células da medula óssea deram origem a células progenitoras mesodérmicas que se diferenciaram em células endoteliais⁷; e os progenitores endoteliais transdiferenciaram-se em cardiomiócitos pulsantes⁸.

Os primeiros estudos alegando que o transplante de células derivadas da medula óssea em corações de camundongos lesionados poderia regenerar o tecido miocárdico não eram reproduzíveis e careciam de base científica rigorosa. No entanto, a aplicação de células derivadas de medula óssea de estudos pré-clínicos para clínicos progrediu mais rapidamente do que o previsto⁹⁻¹¹. Esses estudos se concentraram principalmente na terapia celular para infarto do miocárdio (IM) agudo por meio de injeção intracoronária de células derivadas de medula óssea. Porém, a capacidade regenerativa das células mononucleares derivadas de medula óssea (MNCs) ainda não foi cientificamente estabelecida. Ensaio clínicos demonstraram melhora na função cardíaca após o transplante de MNCs¹²⁻¹⁴. Por outro lado, estudos falharam em revelar o efeito terapêutico das MNCs derivadas de medula óssea¹⁵⁻¹⁷.

Dos estudos que identificaram melhora em curto prazo na função global e regional, não houve benefícios em longo prazo do transplante de células de medula óssea, indicando que as células de medula óssea podem acelerar a recuperação da função, mas não fornecem um efeito sustentado em longo prazo. É importante ressaltar que estudos subsequentes contradizem as descobertas iniciais em estudos com animais e mostraram, por meio de rastreamento genético, que as células-tronco hematopoiéticas não se transdiferenciam em cardiomiócitos e que o transplante de células de medula óssea não gerou um aumento significativo em cardiomiócitos em comparação com corações enxertados simulados. Experimentos bem planejados também revelaram que o transplante de células-tronco hematopoiéticas em corações lesionados levou apenas à geração de células de linhagem hematopoiética. Esses estudos confirmaram que a medula óssea não serve como reservatório para células precursoras cardíacas¹⁸⁻²⁰.

2.2 Adipócitos

Para encontrar outra fonte de células-tronco adultas, pesquisadores sugeriram que o tecido adiposo poderia ser uma fonte de células-tronco adultas com potencial de diferenciação multipotente²¹. Zuk et al²² avaliaram uma população putativa de células-tronco com lipoaspirados humanos, capazes de diferenciar *in vitro* em linhagens osteogênica, adipogênica, miogênica e condrogênica, quando tratadas com fatores específicos de linhagem estabelecidos. Vários estudos relataram a capacidade das células adiposas de melhorar a função cardíaca e reduzir a remodelação cardíaca e o tamanho do infarto em vários modelos animais²³⁻²⁵.

Hong et al²³ analisaram a área de defeito de perfusão miocárdica e a reserva de fluxo coronário em um modelo de IM suíno 28 dias após a administração intramiocárdica de bolus único ou doses divididas de células-tronco derivadas de tecido adiposo humano. Eles verificaram que os animais que receberam injeções celulares tiveram fração de ejeção significativamente melhorada e área de defeito de perfusão reduzida em comparação ao placebo, possivelmente mediada por efeitos moduladores imunológicos, aumento da angiogênese e brotamento de nervos miocárdicos. Embora outras equipes tenham demonstrado resultados semelhantes em ensaios clínicos controlados por placebo²⁶, os dois ensaios clínicos mais extensos falharam em detectar mudanças significativas nas funções cardíacas pós-transplante de células derivadas de tecido adiposo^{27,28}.

2.3 Células derivadas da cardiosfera

Alguns pesquisadores também começaram a usar tecido cardíaco como fonte de células-tronco, postulando que células derivadas do coração poderiam ser adequadas para regeneração miocárdica. Espécimes de biópsia endomiocárdica percutânea foram cultivados em cultura primária, revelando sua capacidade de desenvolver células multicelulares semelhantes ao estroma após vários dias. Células ao redor dos explantes foram coletadas

para produzir uma população heterogênea de células cardíacas com propriedades de células-tronco clonogênicas, denominadas células derivadas da cardiosfera (CDCs)²⁹⁻³¹. Quando as CDCs foram injetadas no miocárdio infartado de camundongo, rato ou porco, eles observaram melhora da função cardíaca e redução do volume da cicatriz³¹⁻³⁵.

Apesar dos resultados promissores em modelos animais, o ensaio clínico Intracoronary ALLogeneic heart STem cells to Achieve Myocardial Regeneration (ALLSTAR), que avaliou a administração intracoronária de CDCs alogênicos em pacientes, mostrou melhora nos volumes diastólico final e sistólico final do ventrículo esquerdo, mas não melhorou a fração de ejeção ou o tamanho da cicatriz em relação ao placebo em 6 meses^{34,36}. Outro ensaio clínico em humanos, CADUCEUS (Cardiosphere-Derived Autologous Stem Cells to Reverse Ventricular Dysfunction) administrou CDCs autólogos por infusão intracoronária em pacientes com IM agudo. Os resultados identificaram melhora no tamanho da cicatriz e na espessura da parede radiograficamente, mas nenhuma alteração significativa nos volumes diastólico final ou sistólico do ventrículo esquerdo ou na fração de ejeção^{37,38}.

2.4 Músculo esquelético

Os mioblastos – ou células satélites – apresentam várias propriedades interessantes para uso clínico: origem autóloga, facilidade de expansão *in vitro*, diferenciação exclusiva em células de fibras musculares e alta resistência à isquemia³⁹. Estudos descreveram a eficácia do transplante intramiocárdico de mioblastos esqueléticos autólogos em modelos animais de insuficiência cardíaca (IC) isquêmica, com melhora funcional e evidência histológica de diferenciação de mioblastos em miotubos⁴⁰⁻⁴³. Desde o primeiro transplante clínico de mioblastos, realizado em 2001³⁹, vários ensaios clínicos de fase I foram desenvolvidos, envolvendo, principalmente, doença cardíaca isquêmica crônica com células mioblásticas injetadas em regiões de cicatriz⁴⁴⁻⁴⁹.

Menasché et al³⁹ implantaram mioblastos esqueléticos autólogos na área de cicatriz pós-infarto de pacientes submetidos a enxerto de revascularização da artéria coronária. Cinco meses depois, houve evidência de contração e viabilidade na cicatriz enxertada na ecocardiografia e tomografia por emissão de pósitrons. Porém, no estudo de acompanhamento de Hagege et al⁴⁴, cinco de nove pacientes desenvolveram taquicardias ventriculares (TV) após o transplante de células.

Posteriormente, Menasché et al⁵⁰ concluíram um estudo multicêntrico de fase II – conhecido como – Myoblast Autologous Grafting in Ischemic Cardiomyopathy (MAGIC) – que incluiu 120 pacientes. Nele, os pacientes foram separados em grupo de células placebo, dose baixa e dose alta, indicando que o transplante de mioblastos esqueléticos não melhorou a função cardíaca e mostrou maior incidência de eventos arritmicos. Apesar da controversa melhora na função cardíaca, a aplicação de mioblastos

esqueléticos para regeneração cardíaca é limitada pelo efeito adverso das arritmias.

2.5 Células-tronco embrionárias e pluripotentes induzidas e regeneração

Nas últimas décadas, a medicina regenerativa passou por uma mudança drástica do uso de células-tronco adultas para células-tronco pluripotentes (PSCs). Cardiomiócitos derivados de células-tronco pluripotentes emergentes (PSC-CMs) com capacidade de proliferação indefinida se tornaram os candidatos ideais para a medicina regenerativa. Os PSCs são caracterizados por autorrenovação – a capacidade de proliferar indefinidamente – e potência – a capacidade de se diferenciar em diferentes tipos de células –, sendo, com isso, os principais meios para regeneração de tecidos após lesão⁵¹.

A derivação e caracterização de células-tronco embrionárias humanas (hESC) da massa celular interna do blastocisto começou no final da década de 1990⁵¹. A aplicação inicial de hESC para transplante cardíaco utilizou injeção miocárdica direta de hESCs indiferenciadas, o que levou à formação de teratoma⁵². Como resultado, os pesquisadores mudaram seu foco para o desenvolvimento de novas estratégias para isolar e gerar progenitores cardíacos derivados de ESC ou cardiomiócitos. Protocolos *in vitro* foram estabelecidos para diferenciar ESCs de camundongo e humanas em células progenitoras cardíacas (CPCs) e/ou cardiomiócitos^{53,54}.

Estudos pré-clínicos iniciais avaliaram o efeito do transplante de CPCs e/ou cardiomiócitos em modelos de isquemia aguda e crônica. Os resultados mostraram efeitos benéficos em modelos isquêmicos agudos e subagudos^{55,56}, porém, nenhum benefício foi observado em modelos de isquemia crônica^{57,58}. Alguns pesquisadores também utilizaram hiPSC-CMs incorporados em uma lâmina epicárdica para transplante em um modelo de IM suíno e mostraram efeitos benéficos de longo prazo, mesmo um mês após o IM^{59,60}.

Um desafio adicional do transplante celular é o desenvolvimento de arritmias fatais logo após o procedimento. A maioria dos estudos pré-clínicos em primatas não humanos e porcos revelou o desenvolvimento de arritmias após a administração intramiocárdica de cardiomiócitos derivados de PSC. A origem dessas arritmias pode ser a contaminação das células transplantadas com células marcapasso (automaticidade) ou a falta de integração dessas células no miocárdio do hospedeiro devido à sua imaturidade. Arritmias ventriculares transitórias devido a células transplantadas dificultam a aplicação clínica de cardiomiócitos derivados de PSC na medicina regenerativa^{61,62}.

No Transplantation of Human Embryonic Stem Cell-derived Progenitors in Severe Heart Failure (ESCORT)⁶³ – um dos primeiros ensaios clínicos –, progenitores cardíacos derivados de ESC humanos (CD15⁺ Is-1⁺) foram incorporados em uma matriz de fibrina e aplicados pericárdicos durante

o enxerto de revascularização do miocárdio (CABG) em pacientes com histórico de IM (menos de 6 meses) e fração de ejeção do ventrículo esquerdo prejudicada (FEVE $\leq 35\%$). 100% dos pacientes apresentaram melhora leve da função cardíaca, com apenas um paciente desenvolvendo arritmias. O benefício clínico da cirurgia de CABG concomitante, no entanto, impactou a interpretação deste estudo. Uma diferença importante entre os modelos pré-clínicos e este estudo clínico foi o método de administração de células, indicando que o modo de administração desempenha um papel fundamental não apenas na retenção celular (efeito de longo prazo), mas também na arritmogenicidade da terapia baseada em células.

3. TERAPIA BASEADA EM CÉLULAS E DOENÇAS CARDIOVASCULARES

3.1 Infarto agudo do miocárdio

A aplicação da terapia baseada em células na medicina clínica começou em grande parte com ensaios investigando IAM. O objetivo era usar a infusão intracoronária de células-tronco como um complemento à intervenção coronária percutânea para limitar a necrose dos cardiomiócitos e prevenir a progressão para IC, uma estratégia também conhecida como cardioproteção. Os produtos mais comumente usados nesse caso são as células mononucleares da medula óssea (BMMNCs), coletadas de pacientes de 1 a 12 dias após a intervenção coronária percutânea e administradas no mesmo dia. As BMMNCs têm a vantagem de não exigir expansão da cultura e podem ser coletadas, isoladas e reinfundidas rapidamente⁶⁴.

Os primeiros ensaios Transplantation of Progenitor Cells and Regeneration Enhancement in Acute Myocardial Infarction (TOPCARE-AMI)^{65,66} e Bone Marrow Transfer to Enhance ST-Elevation Infarct Regeneration (BOOST)⁶⁷ avaliaram BMMNCs administradas, em média, 5 dias após um IAM. Ambos os ensaios relataram melhorias na FEVE nos grupos tratados com BMMNC durante um curto período de acompanhamento (4 a 6 meses), além de melhorias relacionadas diretamente à remodelação cardíaca, incluindo redução do tamanho do infarto, estimulando o entusiasmo pela terapia com BMMNC. Considera-se, no entanto, que o TOPCARE-AMI não incluiu um grupo de controle e, embora o ensaio BOOST tenha comparado pacientes tratados com células a pacientes de controle que receberam o padrão de tratamento, este estudo foi aberto, pois os pacientes de controle não passaram por nenhum procedimento adicional. Os ensaios Leuven-AMI⁶⁸ e FINCELL⁶⁹ (estudo Finish Stem Cell), que foram duplo-cegos, também relataram melhorias na FEVE em resposta à infusão de BMMNC.

O estudo The Reinfusion of Enriched Progenitor Cells and Infarct Remodeling in Acute Myocardial Infarction (REPAIR-AMI)⁷⁰, um ensaio clínico de fase III, duplo-cego e controlado por placebo, é o maior ensaio clínico para IAM até o momento e foi projetado para avaliar a eficácia das BMMNCs. Este estudo randomizou pacientes para receber células ou

placebo de 3 a 7 dias após o IAM. Em 4 meses, a FEVE foi significativamente melhorada em uma média de 5,5% no grupo BMMNC em comparação com apenas 3,0% no grupo placebo. Em 1 ano, o composto de morte, IM e necessidade de revascularização repetida foi menor no grupo BMMNC⁷¹, e esse efeito na mortalidade, mas não na melhora da FEVE, foi mantido em 5 anos⁷².

Apesar das descobertas, outros ensaios produziram resultados contraditórios, moderando as expectativas relacionadas às BMMNCs. Os ensaios multicêntricos, duplo-cegos e controlados por placebo TIME⁷² e LateTIME⁷³, realizados por pesquisadores da Cardiovascular Cell Therapy Research Network (CCTRN) não encontraram melhorias na FEVE, volumes do VE ou movimento da parede, conforme medido por cMRI, entre os grupos BMMNC e placebo. O acompanhamento de dois anos dos 120 pacientes do estudo TIME não mostrou melhorias em relação ao placebo na função do VE, conforme medido por ressonância magnética cardíaca⁷⁴.

O estudo Swiss Multicenter Intracoronary Stem Cells Study in Acute Myocardial Infarction (SWISS AMI)⁷⁵, que analisou a administração de BMMNC em 2 intervalos pós-IAM (5 a 7 dias e 3 a 4 semanas) em 192 pacientes, não encontrou nenhuma diferença na função cardíaca, volumes cardíacos ou tamanho da cicatriz em comparação com os controles. O estudo BOOST-2⁷⁶ examinou o efeito da administração de BMMNCs 1 a 2 dias após a intervenção coronária percutânea em 153 pacientes e não conseguiu repetir os resultados positivos encontrados no estudo BOOST original. Os pesquisadores compararam doses altas e baixas de placebo, BMMNCs e BMMNCs irradiadas com radiação γ . O último grupo foi adicionado, pois a radiação γ inibe a mitose e previne a diferenciação de células-tronco, permitindo testar se a mitose é necessária para. Não houve diferença na FEVE, volumes do VE ou massa da cicatriz em 6 meses entre nenhum dos grupos.

O ensaio randomizado, duplo-cego e controlado por placebo investigando BMMNCs para IAM, o ensaio MiHeart/AMI⁷⁷, também não observou melhora nos marcadores de remodelação do VE ou FEVE. Embora o REPAIR-AMI tenha registrado melhora em endpoints clínicos rígidos, a meta-análise de dados individuais de pacientes e dados agregados de ensaios de controle randomizados em IAM não encontraram benefícios da terapia celular intracoronária em eventos clínicos ou FEVE⁷⁸.

Considerando-se que as BMMNCs são uma população não selecionada, a subpopulação selecionada de progenitores endoteliais CD34+ também foi avaliada como terapêutica para IAM, devido à sua capacidade angiogênica aumentada⁷⁹. O estudo The NBS10 Versus Placebo Post ST Segment Elevation Myocardial Infarction (PreSERVE-AMI)⁸⁰, o maior estudo de células-tronco para IAM, examinou células CD34+ isoladas da medula óssea em comparação com placebo. Em um ano, a terapia celular não melhorou a FEVE ou a perfusão miocárdica em repouso. Porém, quando os ajustes foram feitos para a duração da isquemia, houve uma melhora

dependente da dose na FEVE, tamanho do infarto e sobrevivência, indicando que esta população purificada de células pode exercer efeitos benéficos.

Os primeiros ensaios em IMA são marcados por um grande grau de heterogeneidade, destacando a importância do rigor e das técnicas padronizadas em ensaios clínicos. O manuseio e o isolamento das células variaram muito entre os ensaios, o que impacta o número total de células, as unidades formadoras de colônias e a capacidade migratória. Essas descobertas destacam ainda mais a heterogeneidade das BMMNCs e o impacto de diferentes meios de isolamento e armazenamento em sua atividade biológica. Também apoiam a necessidade de ensaios para determinar a função das células antes de seu uso em ensaios clínicos, um conceito que ainda não chegou à prática. Os ensaios futuros devem aderir a técnicas rigorosas de manuseio de células que sejam claras e reprodutíveis⁸¹.

As técnicas de imagem também variaram entre os estudos. Nos primeiros ensaios positivos, a FEVE e a função cardíaca foram avaliadas usando ventriculografia esquerda ou ecocardiografia, ambas repletas de problemas de variabilidade e precisão inter-observador. A ressonância magnética cardíaca é considerada o padrão ouro para imagens cardíacas, devido à sua maior precisão e capacidade de medir tecido cicatricial com o uso de realce tardio de gadolínio⁸². Em uma meta-análise de ensaios de IAM, a FEVE foi significativamente melhorada pela terapia BMMNC em estudos usando ecocardiografia ou ventriculografia esquerda, mas não naqueles que usaram tomografia computadorizada por emissão de fóton único ou cMRI⁸³. Outra meta-análise usando apenas resultados de cMRI não mostrou benefício significativo da administração de BMMNC após IAM na FEVE, volumes de VE ou tamanho do infarto⁸⁴. Essas descobertas são consistentes com ensaios mais recentes usando ressonância magnética cardíaca, que não conseguiram mostrar um benefício de BMMNCs⁷³⁻⁷⁶.

Vários de experiência clínica forneceram lições importantes. A consistência na medição de pontos finais melhorou, com a maioria das investigações adotando ressonância magnética cardíaca para avaliação anatômica e funcional. Da mesma forma, a padronização em técnicas de isolamento e manuseio de células foi defendida por consórcios como o CCTRN. Com essas melhorias, os ensaios mais recentes usando BMMNCs para IAM não conseguiram mostrar nenhum benefício. É possível que o ambiente pós-infarto inflamatório e hipóxico possa ser letal para a maioria das células transplantadas, limitando sua sobrevivência e eficácia reparadora⁶⁴⁻⁸⁴.

BMMNCs não demonstraram muita eficácia em ensaios mais recentes, o que levou a esforços para encontrar tipos de células mais eficazes, e MSCs parecem ser bons candidatos. De fato, ensaios que avaliam outros tipos de células, como células mononucleares da medula óssea alogênicas para IAM produziram resultados promissores. Hare et al⁸⁶ relataram que a administração intravenosa de células mononucleares da medula óssea alogênicas foi segura e reduziu episódios de taquicardia

ventricular e melhorou a FEVE, especialmente em pacientes com IM anterior. Gao et al⁸⁷, por sua vez, randomizaram 116 pacientes para tratamento com placebo intracoronário ou células mononucleares da medula óssea derivadas do cordão umbilical (UC-MS) de 5 a 7 dias após IAM e notaram reduções no tamanho da cicatriz e um aumento médio na FEVE absoluta de 7,8% (5% maior do que no placebo).

3.2 Angina refratária

A angina refratária é um problema crescente entre sobreviventes de eventos cardíacos isquêmicos, contabilizando até 1,8 milhões de pacientes somente nos Estados Unidos. Esses pacientes clinicamente desafiadores, muitas vezes, não são elegíveis ou não se beneficiam de revascularização adicional devido à doença microvascular, além de existirem poucos tratamentos eficazes disponíveis para seus sintomas⁸⁸. As células-tronco são uma opção terapêutica nesses casos, pois estimulam a neoangiogênese para melhorar a perfusão⁸⁹. BMMNCs foram utilizadas nessa população de pacientes, por meio de infusão coronária ou injeção transendocárdica de células-tronco (TESI). Da mesma forma, populações purificadas de células CD34+ e CD133+ foram testadas, devido a sua capacidade de angiogênese e perfusão melhorada⁷⁹. Losordo et al⁸⁹ avaliaram o potencial da injeção endomiocárdica de uma dose baixa ou alta de células progenitoras circulantes CD34+ versus placebo em 167 pacientes com angina refratária. A frequência de angina foi significativamente menor no grupo tratado com células em comparação com o grupo placebo após 12 meses (6,3 versus 11 eventos/semana, respectivamente). Além disso, houve uma melhora importante na tolerância ao exercício nos pacientes que receberam a dose menor de células.

O estudo Efficacy and Safety of Targeted Intramyocardial Delivery of Auto CD34+ Stem Cells for Improving Exercise Capacity in Subjects With Refractory Angina (RENEW)⁸⁸ foi inicialmente planejado como um estudo de fase III para avaliar a eficácia de células CD34+ autólogas isoladas do sangue periférico. O estudo ficou aquém da projeção de 444 pacientes inscritos, em decorrência do encerramento por considerações financeiras, inscrevendo apenas 112 pacientes. Apesar do tamanho pequeno, os resultados registraram melhorias no tempo total de exercício em relação ao placebo em três meses e na frequência de angina em seis meses em pacientes que receberam injeções de células endomiocárdicas em comparação com nenhuma intervenção. Não houve melhora significativa no tempo de exercício nos pacientes tratados com células em 6 e 12 meses.

Uma análise agrupada em nível de paciente de 304 pacientes de três ensaios clínicos randomizados, duplo-cegos e controlados por placebo de TESI de células CD34+, por sua vez, verificou que a terapia resultou em melhorias clinicamente significativas e duradouras (até 12 meses) no tempo total de exercício e na frequência de angina. Além disso, houve redução da mortalidade na população tratada em 24 meses⁹⁰.

Outra meta-análise de seis ensaios clínicos usando células-tronco para angina refratária apoia a terapia com células CD34+, pois reduz o número de episódios de angina e melhora a tolerância ao exercício e a perfusão miocárdica. Considerando todos os dados conjuntamente, esses estudos indicam que a terapia com células CD34+ pode fornecer uma solução clinicamente significativa nessa população de pacientes, mesmo sem evidências definitivas de redução da mortalidade de um único ensaio⁹¹.

3.3 Cardiomiopatia isquêmica

A doença cardíaca isquêmica é atualmente uma das principais causas de morte no mundo. Após o IM, a extensão da lesão se correlaciona com o grau de remodelação cardíaca, que por sua vez é o substrato para insuficiência cardíaca (IC) e morte cardíaca súbita. Como a medicina regenerativa cardíaca visa reparar a lesão tecidual e restaurar a função do miocárdio danificado, ela representa um tratamento potencialmente curativo, em vez de paliativo, para a cardiomiopatia isquêmica (CMI) crônica. Por se tratar de um distúrbio crônico, a DCI permite tempo para a coleta, purificação e expansão in vitro de células autólogas. Portanto, os ensaios em CMI são relevantes, pelo uso de uma gama mais diversificada de tipos de células, incluindo subpopulações purificadas e expandidas em cultura de BMMNCs (como MSCs) e a introdução de células de segunda geração. Além disso, as lições aprendidas com grandes ensaios clínicos de produtos farmacêuticos para IC encorajaram a ampliação dos pontos finais substitutos avaliados para incluir função e anatomia cardíacas, qualidade de vida e capacidade funcional⁹².

A aplicação clínica da terapia celular para DCV começou no cenário da CMI em 2001, com o transplante de mioblastos esqueléticos em miocárdio danificado no momento do enxerto de revascularização da artéria coronária⁹³. Apesar do entusiasmo inicial por essas células e sua suposta capacidade de enxertar e funcionar dentro do miocárdio doente, elas foram abandonadas devido ao aumento de taquiarritmias ventriculares e à falta de eficácia⁹⁴. Essas células não têm expressão de junção comunicante após a diferenciação, impedindo assim o acoplamento elétrico aos cardiomiócitos residentes e aumentando a propensão a arritmias⁹⁵.

3.4 Cardiomiopatia dilatada não isquêmica

Cardiomiopatia dilatada não isquêmica (CMDNI) é uma síndrome grave e progressiva que demanda urgentemente tratamentos alternativos. Embora menos prevalente em relação à CMI, a CMDNI atualmente é o principal diagnóstico entre receptores de transplante cardíaco adulto⁹⁶. Em contraste à CMI, a CMDNI é caracterizada por um componente imunológico significativo, uma menor carga de cicatriz e uma maior proporção de miocárdio viável disfuncional (MVD), que é um alvo terapêutico potencial para terapias baseadas em células. Usando ressonância magnética cardíaca para medir a extensão da cicatriz e MVD, Bello et al⁹⁶ descobriram que a

quantidade de MVD é um preditor independente de melhorias na FEVE, pontuação de movimento da parede e índice de volume sistólico final do ventrículo esquerdo (LVESVI). Como a terapia com células-tronco e progenitoras funciona, pelo menos em parte, devido à sinalização imunomoduladora, a reversão da disfunção miocárdica é uma meta mais atingível do que a substituição da cicatriz, tornando a CMDNI em principal condição para a aplicação de terapias baseadas em células.

A aplicação clínica de terapias baseadas em células para CMDNI certamente está em um estágio inicial de desenvolvimento em comparação com IMA e CMI. Porém, a quantidade de ensaios que avaliam células-tronco nessas populações tem aumentado rapidamente, obtendo resultados promissores. BMMNCs foram as primeiras células testadas nessa população, com os ensaios Transplantation of Progenitor Cells and Recovery of Left Ventricular Function in Patients With Non Ischemic Dilative (TOPCARE-DCM)⁹⁸, Autologous Bone Marrow Cells in Dilated Cardiomyopathy (ABCD)⁹⁹ e MiHeart¹⁰⁰, produzindo resultados conflitantes.

Os ensaios de tratamento com células CD34+ observaram melhorias mais consistentes na FEVE^{101,102}. No entanto, a patogênese da CMDNI nesses ensaios variou amplamente, com alguns deles incluindo apenas aqueles com patogêneses idiopáticas^{99,103} e outros, principalmente, pacientes com CMDNI viral¹⁰² ou induzida por Chagas¹⁰⁴. Independentemente da patogênese, uma meta-análise de ensaios clínicos randomizados de terapia baseada em células em cardiomiopatia dilatada (CMD) descobriu que a terapia celular derivada da medula óssea melhorou a FEVE em um ano em 3,53%, mas não alterou significativamente os volumes das câmaras ou a capacidade funcional do paciente¹⁰⁵.

Ao contrário da CMI – na qual a terapia baseada em células normalmente registra apenas melhorias modestas na FEVE e mudanças mais marcantes na remodelação reversa –, o maior impacto na FEVE visto em ensaios de CMDNI pode ser resultado de MVD mais abundante. Em ambas as cardiomiopatias, a inflamação desempenha um papel importante na formação e manutenção de MVD, portanto, células-tronco com maiores efeitos anti-inflamatórios, como MSCs, podem ser mais benéficas para essa população, conforme sugerido por 2 ensaios usando MSCs que relataram melhorias marcantes na FEVE^{103,106}.

O estudo Percutaneous Stem Cells Injection Delivery Effects on Neomyogenesis in Dilated Cardiomyopathy (POSEIDON-DCM)¹⁰³ é único entre os estudos para CMDNI, pois comparou o efeito terapêutico de BMMSCs alogênicas e autólogas. Trinta e sete pacientes com CMDNI idiopática foram alocados aleatoriamente 1:1 para receber TESI de MSCs alogênicas ou autólogas. Aos 12 meses, a FEVE melhorou de 27% para 35% no grupo alogênico, mas não melhorou significativamente no grupo autólogo. Essa melhora marcante na FEVE não foi acompanhada por reduções significativas nos volumes do VE, sugerindo que a remodelação reversa não é o principal meio de melhora funcional cardíaca nesse caso.

Importante ressaltar que o tratamento com MSC levou a declínios substanciais e sustentados nos níveis de TNF- α , que foram reduzidos em maior extensão pela terapia alogênica do que pela autóloga. Além disso, o 6MWD no grupo alogênico melhorou significativamente mais do que no grupo autólogo, e a taxa de hospitalização por todas as causas e a incidência de eventos cardíacos adversos relevantes foram significativamente menores no grupo alogênico. Este estudo confirma a baixa imunogenicidade de MSCs alogênicos e apoia sua superioridade sobre MSCs autólogos, devido, provavelmente, à bioatividade reduzida entre células autólogas e ao envelhecimento e comorbidades. Embora esses resultados sejam positivos, o estudo é limitado pela falta de um grupo de controle e requer comprovação em um estudo maior¹⁰³.

No estudo piloto de Butler et al¹⁰⁷, BMMSCs foram isoladas de doadores saudáveis e cultivadas em condições hipóxicas, o que melhora sua capacidade migratória e secretora. Elas foram entregues a 22 pacientes com CMDNI. Considerando-se que a inflamação é um dos principais impulsionadores do agravamento da IC e resulta em níveis sistêmicos elevados de marcadores inflamatórios, incluindo TNF- α ¹⁰⁸, os autores levantaram a hipótese de que a administração intravenosa produziria benefícios cardíacos para pacientes com CMI. Embora nenhuma melhora na anatomia ou função do VE tenha sido observada, as pontuações de 6MWD e QoL melhoraram significativamente em resposta ao tratamento, mesmo com o pequeno tamanho da amostra. Este estudo também observou mudanças na porcentagem de células imunes, semelhantes aos ensaios POSEIDON-DCM¹⁰³ e TRIDENT¹⁰⁹ e reduções no TNF- α sistêmico em resposta ao tratamento celular.

4. DESAFIOS ATUAIS E DIREÇÕES FUTURAS

Em relação ao futuro das terapias celulares para doenças cardíacas, isso certamente depende dos resultados de ensaios clínicos usando cardiomiócitos derivados de células-tronco pluripotentes (PSCs). Mesmo com essas células, as barreiras a serem superadas não são simples. A primeira é a rejeição imunológica, e para isso estão sendo organizados biobancos nacionais de células-tronco pluripotentes induzidas (iPS) homozigotas (triplas ou quádruplas). Embora isso possa não impedir a rejeição imunológica completamente, é capaz de reduzir a necessidade de supressão imunológica. Também há grupos trabalhando na produção uma linhagem celular iPS universal por meio da exclusão genética das principais moléculas HLA¹¹⁰.

O segundo obstáculo que essas terapias enfrentam é o custo, sendo a disponibilidade de uma célula iPS universal capaz de reduzi-lo de forma significativa. A próxima barreira é o enxerto e a sobrevivência das células injetadas. Foi demonstrado que cardiomiócitos derivados de células PS humanas e de macaco injetadas em corações de primatas não humanos sobreviveram por pelo menos três meses, mas as células enxertadas não apresentaram um fenótipo de cardiomiócito maduro e, embora acopladas ao

miocárdio nativo, conforme demonstrado pela propagação de ondas de cálcio entre o miocárdio doador e o hospedeiro, os animais apresentaram arritmias transitórias após o transplante de células de cardiomiócitos embrionários humanos ou derivados de iPS de macaco^{111,112}.

O fenótipo imaturo dos cardiomiócitos injetados foi sugerido como a possível causa das arritmias e grande esforço foi feito para derivar cardiomiócitos com um fenótipo maduro^{113,114}. Alternativas como cultura de longo prazo, engenharia de tecidos tridimensional, carga mecânica, estimulação elétrica, modulação da rigidez do substrato e tratamento com fatores neuro-hormonais foram usadas para obter um fenótipo mais maduro¹¹³. Além disso, o transplante de remendos de andaimes artificiais ou naturais contendo as células está sendo testado atualmente, assim como a injeção de esferoides de cardiomiócitos derivados de iPS¹¹⁵. Mas todas essas alternativas só serão úteis se as células injetadas atuarem substituindo os cardiomiócitos perdidos por lesão, ou seja, se o mecanismo de ação da terapia celular proposta for a substituição celular¹¹³⁻¹¹⁵.

Grupos distintos também propuseram o uso de vesículas extracelulares (EVs) de progenitores de cardiomiócitos derivados de PSCs¹¹⁶ ou de cardiomiócitos projetados em um patch de hidrogel¹¹⁷ como uma alternativa aos cardiomiócitos derivados de PSCs, em modelos pré-clínicos de doença cardíaca isquêmica. O uso dessas terapias acelulares oferece muitas vantagens sobre as celulares, como disponibilidade pronta para uso, escala de fabricação, custo e evasão imunológica^{116,117}.

No entanto, o uso e o sucesso das terapias acelulares dependem, em última análise, do mecanismo de ação das terapias celulares. A esse respeito, recentemente foi realizado um experimento que injetou cardiomiócitos derivados de PSC, contendo um gene de troponina reguladora desativado. Os cardiomiócitos injetados foram incapazes de contribuir com unidades de contração adicionais em corações de primatas não humanos lesionados. Porém, os cardiomiócitos não contráteis apresentaram o mesmo efeito na melhora da função cardíaca que os do tipo selvagem, sugerindo assim um mecanismo parácrino de ação das células injetadas ou de suas vesículas extracelulares. Terapias combinadas, usando diferentes tipos de células derivadas de PSC ou de suas vesículas extracelulares, também foram examinadas. Em corações suínos, grandes manchas de fibrina contendo músculo cardíaco, músculo liso e células endoteliais derivadas de PSC humana melhoraram a função cardíaca e o tamanho da cicatriz avaliados por ressonância magnética¹¹⁸.

Lou et al¹¹⁸ relataram que adesivos contendo todos os quatro tipos de células presentes no coração – cardiomiócitos, células endoteliais, células musculares lisas e fibroblastos derivados de PSC humana – são mais eficazes na restauração da função cardíaca e na redução do tamanho da cicatriz em corações de camundongos infartados do que adesivos contendo menos tipos de células. Exossomos derivados de cardiomiócitos, células

musculares lisas e células endoteliais geradas de PSC humana mostraram-se igualmente eficazes à terapia combinada usando os três tipos de células em corações suínos infartados¹¹⁹.

5. ALÉM DAS TERAPIAS CELULARES

Outros produtos medicinais de terapia avançada estão sendo desenvolvidos para o tratamento de doenças cardíacas isquêmicas e não isquêmicas. Eles envolvem alterações genéticas de células residentes usando terapias genéticas. Uma abordagem promissora para doenças do coração que levam à substituição de cardiomiócitos por tecido cicatricial é a reprogramação direta de fibroblastos em cardiomiócitos tanto *in vitro* quanto *in vivo*, conforme proposto pela primeira vez pelo grupo de Srivastava^{120,121}.

Para converter fibroblastos cardíacos ou dérmicos em cardiomiócitos, foram usados três fatores de transcrição (Gata4, Mef2c e Tbx5), mostrando que a administração retroviral dos fatores diretamente no coração do camundongo lesionado poderia reduzir a área da cicatriz e melhorar a função cardíaca¹²¹. Usando uma abordagem baseada na regulação de fatores do ciclo celular, o grupo mostrou que a superexpressão da cinase dependente de ciclina 1 (CDK1), CDK4, ciclina B1 e ciclina D1 induziu eficientemente a divisão celular em cardiomiócitos pós-mitóticos de camundongos, ratos e humanos. Além disso, 15% a 20% dos cardiomiócitos adultos que expressam os quatro fatores passaram por divisão celular estável, com melhora significativa na função cardíaca após infarto agudo ou subagudo do miocárdio¹²².

O advento da tecnologia CRISPR (Clustered Mostly Interspaced Short Palindromic Repeats)-Cas permitiu reescrever o código genético e, assim, tratar várias doenças corrigindo ou removendo mutações prejudiciais ou introduzindo alterações protetoras no genoma do paciente. Todas as doenças cardiovasculares monogênicas poderiam ser potencialmente curadas por essas técnicas. Elas incluem um amplo espectro de doenças hereditárias que abrangem cardiomiopatias dilatadas e hipertróficas, síndromes de QT longo e Marfan, hipertensão pulmonar familiar e distrofias musculares. Melhoras na entrega dos agentes terapêuticos ao coração ou vasculatura e na eficiência do processo de edição farão com que essas terapias façam parte do cenário clínico¹²³⁻¹²⁵.

Na verdade, um ensaio clínico CRISPR-Cas9, interrompendo a transtirretina (TTR) no fígado, foi conduzido para tratar a amiloidose TTR, uma doença fatal que afeta os nervos e o coração, devido ao acúmulo de fibrilas amiloides da proteína TTR mal dobrada. Uma única injeção intravenosa do agente terapêutico reduziu os níveis de TTR em 87% nos pacientes tratados com altas doses, fornecendo prova de conceito de que a interrupção direcionada de genes *in vivo* em humanos é viável¹²⁶.

Outros exemplos de interrupção genética para atingir efeitos terapêuticos envolvem a ablação genética de enzimas relacionadas

ao metabolismo do colesterol de lipoproteína de baixa densidade, como PCSK9, por um editor de base CRISPR. Uma pequena porcentagem da população tem baixos níveis de colesterol devido à perda de mutações de função nesta enzima e isso não parece causar nenhum problema relacionado à saúde, tornando esta terapia de dose única uma alternativa ao uso contínuo de estatinas, siRNA ou anticorpos para prevenir o colesterol alto, especialmente na hipercolesterolemia familiar¹²⁷.

A distrofia muscular de Duchene (DMD), uma doença recessiva ligada ao cromossomo X que atrofia muscular e afeta o coração, também pode se beneficiar de técnicas de interrupção genética. Embora a interrupção genética possa ser possível no coração adulto, a correção de mutações pontuais pela tecnologia CRISPR-Cas envolve reparo direcionado por homologia (HDR) para permitir que um modelo de reparo corrija o gene mutado. Porém, o HDR requer que as células estejam na fase S ou G2 do ciclo celular e, como os cardiomiócitos são células pós-mitóticas, ele não funciona. Nesses casos, editores de base, que não causam quebras de fita dupla no DNA, podem ser usados para reescrever o genoma. Por exemplo, se uma mutação pontual que causa DMD for conhecida, editores de base podem ser usados para corrigir a mutação única no gene^{128,129}.

Outras doenças cardíacas monogênicas também foram tratadas usando edição de genoma. A mutação patogênica da síndrome de Marfan no gene *FBN1* foi corrigida pela edição de base em embriões humanos com alta eficiência e sem efeitos fora do alvo detectados¹³⁰. A cardiomiopatia hipertrófica também foi corrigida em embriões de camundongos e cardiomiócitos humanos usando editores de base sem edição fora do alvo, corrigindo mutações nos genes *MYH6* e *MYH7* (cadeia pesada de miosina)^{131,132}. Outro uso das ferramentas CRISPR tem sido o uso da enzima Cas9 morta (uma enzima não funcional) acoplada a repressores de transcrição ou ativadores de transcrição para diminuir ou aumentar a expressão gênica. Em cardiomiócitos derivados de iPS humanos que concentram uma mutação no gene *CALM2* da calmodulina, que leva ao prolongamento do intervalo QT, a repressão de *CALM2* usando um dCas-KRAB restaurou a duração do potencial de ação e a inativação cálcio-calmodulina da corrente de cálcio do tipo L¹³³.

REFERÊNCIAS

1. Jackson KA, Majka SM, Wang H, Pocius J, Hartley CJ, Majesky MW, et al. Regeneration of ischemic cardiac muscle and vascular endothelium by adult stem cells. *J Clin Invest*. 2001;107(11):1395–402.
2. Deb A, Wang S, Skelding KA, Miller D, Simper D, Caplice NM. Bone marrow-derived cardiomyocytes are present in adult human heart: a study of gender-mismatched bone marrow transplantation patients. *Circulation*. 2003;107(9):1247–9.

3. Makino S, Fukuda K, Miyoshi S, Konishi F, Kodama H, Pan J, et al. Cardiomyocytes can be generated from marrow stromal cells in vitro. *J Clin Invest*. 1999;103(5):697–705.
4. Rurai C, Roggia S, Bosatra D. Separation and quantitative evaluation of nucleotides in pharmaceutical specialties by means of high-pressure liquid chromatography. *Farmaco Prat*. 1975;30(1):47–58.
5. Orlic D, Kajstura J, Chimenti S, Limana F, Jakoniuk I, Quaini F, et al. Mobilized bone marrow cells repair the infarcted heart, improving function and survival. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2001;98(18):10344–9.
6. Dimmeler S, Zeiher AM. Cell therapy of acute myocardial infarction: open questions. *Cardiology*. 2009;113(3):155–60.
7. Reyes M, Lund T, Lenvik T, Aguiar D, Koodie L, Verfaillie CM. Purification and ex vivo expansion of postnatal human marrow mesodermal progenitor cells. *Blood*. 2001;98(9):2615–25.
8. Condorelli G, Borello U, De Angelis L, Latronico M, Sirabella D, Coletta M, et al. Cardiomyocytes induce endothelial cells to trans-differentiate into cardiac muscle: implications for myocardium regeneration. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2001;98(19):10733–8.
9. Chen SL, Fang WW, Ye F, Liu YH, Qian J, Shan SJ, et al. Effect on left ventricular function of intracoronary transplantation of autologous bone marrow mesenchymal stem cell in patients with acute myocardial infarction. *Am J Cardiol*. 2004;94(1):92–5.
10. Bartunek J, Vanderheyden M, Vandekerckhove B, Mansour S, De Bruyne B, De Bondt P, et al. Intracoronary injection of CD133-positive enriched bone marrow progenitor cells promotes cardiac recovery after recent myocardial infarction: feasibility and safety. *Circulation*. 2005;112(9 Suppl):1178–83.
11. Meyer GP, Wollert KC, Lotz J, Steffens J, Lippolt P, Fichtner S, et al. Intracoronary bone marrow cell transfer after myocardial infarction: eighteen months' follow-up data from the randomized, controlled BOOST trial. *Circulation*. 2006;113(10):1287–94.
12. Choudhury T, Mozid A, Hamshire S, Yeo C, Pellaton C, Arnous S, et al. An exploratory randomized control study of combination cytokine and adult autologous bone marrow progenitor cell administration in patients with ischaemic cardiomyopathy: the REGENERATE-IHD clinical trial. *Eur J Heart Fail*. 2017;19(1):138–47.

13. Pokushalov E, Romanov A, Chernyavsky A, Larionov P, Terekhov I, Artyomenko S, et al. Efficiency of intramyocardial injections of autologous bone marrow mononuclear cells in patients with ischemic heart failure: a randomized study. *J Cardiovasc Transl Res.* 2010;3(2):160–8.
14. Lu M, Liu S, Zheng Z, Yin G, Song L, Chen H, et al. A pilot trial of autologous bone marrow mononuclear cell transplantation through grafting artery: a sub-study focused on segmental left ventricular function recovery and scar reduction. *Int J Cardiol.* 2013;168(3):2221–7.
15. Traverse JH, Henry TD, Pepine CJ, Willerson JT, Chugh A, Yang PC, et al. TIME trial: effect of timing of stem cell delivery following ST-elevation myocardial infarction on the recovery of global and regional left ventricular function: final 2-year analysis. *Circ Res.* 2018;122(3):479–88.
16. Santoso T, Siu CW, Irawan C, Chan WS, Alwi I, Yiu KH, et al. Endomyocardial implantation of autologous bone marrow mononuclear cells in advanced ischemic heart failure: a randomized placebo-controlled trial (END-HF). *J Cardiovasc Transl Res.* 2014;7(6):545–52.
17. Martino H, Brofman P, Greco O, Bueno R, Bodanese L, Clausell N, et al. Multicentre, randomized, double-blind trial of intracoronary autologous mononuclear bone marrow cell injection in non-ischaemic dilated cardiomyopathy (the dilated cardiomyopathy arm of the MiHeart study). *Eur Heart J.* 2015;36(42):2898–904.
18. Murry CE, Soonpaa MH, Reinecke H, Nakajima H, Nakajima HO, Rubart M, et al. Haematopoietic stem cells do not transdifferentiate into cardiac myocytes in myocardial infarcts. *Nature.* 2004;428(6983):664–8.
19. Balsam LB, Wagers AJ, Christensen JL, Kofidis T, Weissman IL, Robbins RC. Haematopoietic stem cells adopt mature haematopoietic fates in ischaemic myocardium. *Nature.* 2004;428(6983):668–73.
20. Nygren JM, Jovinge S, Breitbart M, Sawen P, Roll W, Hescheler J, et al. Bone marrow-derived hematopoietic cells generate cardiomyocytes at a low frequency through cell fusion, but not transdifferentiation. *Nat Med.* 2004;10(5):494–501.
21. Gojo S, Ueda T, Morioka C, Shintani Y, Shibuya M, Obokata H, et al. In vivo cardiovascular differentiation of human fetal aortic smooth muscle-derived progenitor cells. *Int J Cardiol.* 2008;129(3):437–48.
22. Amado LC, Saliaris AP, Schuleri KH, St John M, Xie JS, Cattaneo S, et al. Cardiac repair with intramyocardial injection of allogeneic mesenchymal stem

cells after myocardial infarction. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2005;102(32):11474–9.

23. Menasché P. Stem cell therapy for chronic heart failure: lessons from a 15-year experience. *C R Biol*. 2011;334(3):200–5.

24. Sanganalath SK, Bolli R. Cell therapy for heart failure: a comprehensive overview of experimental and clinical studies, current challenges, and future directions. *Circ Res*. 2013;113(6):810–34.

25. Hare JM, Fishman JE, Gerstenblith G, DiFede Velazquez DL, Zambrano JP, Suncion VY, et al. Comparison of allogeneic vs autologous bone marrow-derived mesenchymal stem cells delivered by transendocardial injection in patients with ischemic cardiomyopathy: the POSEIDON randomized trial. *JAMA*. 2012;308(22):2369–79.

26. Ranganath SH, Levy O, Inamdar MS, Karp JM. Harnessing the mesenchymal stem cell secretome for the treatment of cardiovascular disease. *Cell Stem Cell*. 2012;10(3):244–58.

27. Yeh ET, Zhang S, Wu HD, Körbling M, Willerson JT, Estrov Z. Transdifferentiation of human peripheral blood CD34+ enriched cell population into cardiomyocytes, endothelial cells and smooth muscle cells in vivo. *Circulation*. 2003;108(17):2070–3.

28. Strauer BE, Steinhoff G. 10 years of intracoronary and intramyocardial bone marrow stem cell therapy of the heart: from the methodological origin to clinical practice. *J Am Coll Cardiol*. 2011;58(11):1095–104.

29. Tang XL, Rokosh G, Sanganalath SK, Tokita Y, Stowers H, Hunt G, et al. Effects of bone marrow-derived c-kit+ cells on left ventricular function and remodeling after myocardial infarction in rats. *Circ Res*. 2010;107(5):1192–9.

30. Makkar RR, Smith RR, Cheng K, Malliaras K, Thomson LE, Berman D, et al. Intracoronary cardiosphere-derived cells for heart regeneration after myocardial infarction (CADUCEUS): a prospective, randomised phase 1 trial. *Lancet*. 2012;379(9819):895–904.

31. Bolli R, Chugh AR, D'Amario D, Loughran JH, Stoddard MF, Ikram S, et al. Cardiac stem cells in patients with ischaemic cardiomyopathy (SCIPIO): initial results of a randomised phase 1 trial. *Lancet*. 2011;378(9806):1847–57.

32. Malliaras K, Makkar RR, Smith RR, Cheng K, Wu E, Bonow RO, et al. Intracoronary cardiosphere-derived cells for advanced ischemic heart failure:

the ALLSTAR phase II randomized trial. *J Am Coll Cardiol.* 2018;71(19):2314–26.

33. Florea V, Rieger AC, DiFede DL, El-Khorazaty J, Natsumeda M, Banerjee MN, et al. Dose comparison study of allogeneic mesenchymal stem cells in patients with ischemic cardiomyopathy (TRIDENT). *Circ Res.* 2017;121(11):1279–90.

34. Vrtovec B, Poglajen G, Lezaic L, Sever M, Domanovic D, Cernelc P, et al. Effects of intracoronary stem cell transplantation in patients with dilated cardiomyopathy. *J Card Fail.* 2011;17(4):272–81.

35. Madonna R, Taylor DA, Geng YJ, De Caterina R. Shedding light on the effects of aging on stem cell function and cardiovascular disease. *Int J Cardiol.* 2014;174(3):773–8.

36. Khan M, Mohsin S, Avitabile D, Abdul-Ghani R, Zisa D, Eliopoulos N, et al. Stem cell therapy and myocardial repair: a critical analysis of the literature. *Curr Stem Cell Res Ther.* 2011;6(3):282–97.

37. Suncion VY, Ghersin E, Fishman JE, DiFede Velazquez DL, Karantalis V, Mushtaq M, et al. Does transendocardial injection of mesenchymal stem cells improve myocardial function locally or globally? An analysis from the POSEIDON randomized trial. *Circ Res.* 2014;114(8):1292–301.

38. Crisostomo PR, Wang M, Wairiuko GM, Morrell ED, Terrell AM, Ray M, et al. High passage number of stem cells adversely affects stem cell activation and myocardial protection. *Shock.* 2006;26(6):575–80.

39. Assmus B, Schächinger V, Teupe C, Britten M, Fischer-Rasokat U, Lehmann R, et al. Transplantation of progenitor cells and regeneration enhancement in acute myocardial infarction (TOPCARE-AMI). *Circulation.* 2002;106(24):3009–17.

40. Lunde K, Solheim S, Aakhus S, Arnesen H, Abdelnoor M, Egeland T, et al. Intracoronary injection of mononuclear bone marrow cells in acute myocardial infarction. *N Engl J Med.* 2006;355(12):1199–209.

41. Taylor DA, Atkins BZ, Hungspreugs P, Jones TR, Reedy MC, Hutcheson KA, et al. Regenerating functional myocardium: improved performance after skeletal myoblast transplantation. *Nat Med.* 1998;4(8):929–33.

42. Chiu RC, Zibaitis A, Kao RL. Cellular cardiomyoplasty: myocardial regeneration with satellite cell implantation. *Ann Thorac Surg.* 1995;60(1):12–8.

43. Scorsin M, Hagege A, Vilquin JT, Fiszman M, Marotte F, Samuel JL, et al. Comparison of the effects of fetal cardiomyocyte and skeletal myoblast transplantation on postinfarction left ventricular function. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2000;119(6):1169–75.
44. Hagege AA, Marolleau JP, Vilquin JT, Alheritiere A, Peyrard S, Duboc D, et al. Skeletal myoblast transplantation in ischemic heart failure: long-term follow-up of the first phase I cohort of patients. *Circulation.* 2006;114(1 Suppl):1108–13.
45. Herreros J, Prosper F, Perez A, Gavira JJ, Garcia-Velloso MJ, Barba J, et al. Autologous intramyocardial injection of cultured skeletal muscle-derived stem cells in patients with non-acute myocardial infarction. *Eur Heart J.* 2003;24(22):2012–20.
46. Pagani FD, DerSimonian H, Zawadzka A, Wetzel K, Edge AS, Jacoby DB, et al. Autologous skeletal myoblasts transplanted to ischemia-damaged myocardium in humans. Histological analysis of cell survival and differentiation. *J Am Coll Cardiol.* 2003;41(5):879–88.
47. Siminiak T, Kalawski R, Fiszer D, Jerzykowska O, Rzezniczak J, Rozwadowska N, et al. Autologous skeletal myoblast transplantation for the treatment of postinfarction myocardial injury: phase I clinical study with 12 months of follow-up. *Am Heart J.* 2004;148(3):531–7.
48. Dib N, Michler RE, Pagani FD, Wright S, Kereiakes DJ, Lengerich R, et al. Safety and feasibility of autologous myoblast transplantation in patients with ischemic cardiomyopathy: four-year follow-up. *Circulation.* 2005;112(12):1748–55.
49. Ahmed MU, Cheng L, Dietrich S. Establishment of the epaxial-hypaxial boundary in the avian myotome. *Dev Dyn.* 2006;235(7):1884–94.
50. Menasche P, Alfieri O, Janssens S, McKenna W, Reichenspurner H, Trinquart L, et al. The Myoblast Autologous Grafting in Ischemic Cardiomyopathy (MAGIC) trial: first randomized placebo-controlled study of myoblast transplantation. *Circulation.* 2008;117(9):1189–200.
51. Thomson JA, Itskovitz-Eldor J, Shapiro SS, Waknitz MA, Swiergiel JJ, Marshall VS, et al. Embryonic stem cell lines derived from human blastocysts. *Science.* 1998;282(5391):1145–7.
52. Nussbaum J, Minami E, Laflamme MA, Virag JA, Ware CB, Masino A, et al. Transplantation of undifferentiated murine embryonic stem cells in the

heart: teratoma formation and immune response. *FASEB J.* 2007;21(7):1345–57.

53. Maltsev VA, Rohwedel J, Hescheler J, Wobus AM. Embryonic stem cells differentiate in vitro into cardiomyocytes representing sinusodal, atrial and ventricular cell types. *Mech Dev.* 1993;44(1):41–50.

54. Xu C, Police S, Rao N, Carpenter MK. Characterization and enrichment of cardiomyocytes derived from human embryonic stem cells. *Circ Res.* 2002;91(6):501–8.

55. Gao L, Gregorich ZR, Zhu W, Mattapally S, Oduk Y, Lou X, et al. Large cardiac muscle patches engineered from human induced-pluripotent stem cell-derived cardiac cells improve recovery from myocardial infarction in swine. *Circulation.* 2018;137(16):1712–30.

56. Ye L, Chang YH, Xiong Q, Zhang P, Zhang L, Somasundaram P, et al. Cardiac repair in a porcine model of acute myocardial infarction with human induced pluripotent stem cell-derived cardiovascular cells. *Cell Stem Cell.* 2014;15(6):750–61.

57. Fernandes S, Naumova AV, Zhu WZ, Laflamme MA, Gold J, Murry CE. Human embryonic stem cell-derived cardiomyocytes engraft but do not alter cardiac remodeling after chronic infarction in rats. *J Mol Cell Cardiol.* 2010;49(6):941–9.

58. Shiba Y, Filice D, Fernandes S, Minami E, Dupras SK, Biber BV, et al. Electrical integration of human embryonic stem cell-derived cardiomyocytes in a guinea pig chronic infarct model. *J Cardiovasc Pharmacol Ther.* 2014;19(4):368–81.

59. Kawamura M, Miyagawa S, Miki K, Saito A, Fukushima S, Higuchi T, et al. Feasibility, safety, and therapeutic efficacy of human induced pluripotent stem cell-derived cardiomyocyte sheets in a porcine ischemic cardiomyopathy model. *Circulation.* 2012;126(11 Suppl 1):S29–37.

60. Ishida M, Miyagawa S, Saito A, Fukushima S, Harada A, Ito E, et al. Transplantation of human-induced pluripotent stem cell-derived cardiomyocytes is superior to somatic stem cell therapy for restoring cardiac function and oxygen consumption in a porcine model of myocardial infarction. *Transplantation.* 2019;103(2):291–8.

61. Liu YW, Chen B, Yang X, Fugate JA, Kalucki FA, Futakuchi-Tsuchida A, et al. Human embryonic stem cell-derived cardiomyocytes restore function in infarcted hearts of non-human primates. *Nat Biotechnol.* 2018;36(7):597–605.

62. Chong JJ, Yang X, Don CW, Minami E, Liu YW, Weyers JJ, et al. Human embryonic-stem-cell-derived cardiomyocytes regenerate non-human primate hearts. *Nature*. 2014;510(7504):273–7.
63. Menasche P, Vanneau V, Fabreguettes JR, Bel A, Tosca L, Garcia S, et al. Towards a clinical use of human embryonic stem cell-derived cardiac progenitors: a translational experience. *Eur Heart J*. 2015;36(12):743–50.
64. Gerczuk PZ, Kloner RA. An update on cardioprotection: a review of the latest adjunctive therapies to limit myocardial infarction size in clinical trials. *J Am Coll Cardiol*. 2012;59:969–978.
65. Assmus B, Schächinger V, Teupe C, Britten M, Lehmann R, Döbert N, Grünwald F, Aicher A, Urbich C, Martin H, Hoelzer D, Dimmeler S, Zeiher AM. Transplantation of Progenitor Cells and Regeneration Enhancement in Acute Myocardial Infarction (TOPCARE-AMI). *Circulation*. 2002;106:3009–3017.
66. Schächinger V, Assmus B, Britten MB, Honold J, Lehmann R, Teupe C, Abolmaali ND, Vogl TJ, Hofmann WK, Martin H, Dimmeler S, Zeiher AM. Transplantation of progenitor cells and regeneration enhancement in acute myocardial infarction: final one-year results of the TOPCAREAMI trial. *J Am Coll Cardiol*. 2004;44:1690–1699.
67. Wollert KC, Meyer GP, Lotz J, Ringes-Lichtenberg S, Lippolt P, Breidenbach C, Fichtner S, Korte T, Hornig B, Messinger D, Arseniev L, Hertenstein B, Ganser A, Drexler H. Intracoronary autologous bone-marrow cell transfer after myocardial infarction: the BOOST randomised controlled clinical trial. *Lancet*. 2004;364:141–148.
68. Janssens S, Dubois C, Bogaert J, et al. Autologous bone marrow-derived stem-cell transfer in patients with ST-segment elevation myocardial infarction: double-blind, randomised controlled trial. *Lancet*. 2006;367:113– 121.
69. Huikuri HV, Kervinen K, Niemelä M, Ylitalo K, Säily M, Koistinen P, Savolainen ER, Ukkonen H, Pietilä M, Airaksinen JK, Knuuti J, Mäkiö TH; FINCELL Investigators. Effects of intracoronary injection of mononuclear bone marrow cells on left ventricular function, arrhythmia risk profile, and restenosis after thrombolytic therapy of acute myocardial infarction. *Eur Heart J*. 2008;29:2723–2732.
70. Schächinger V, Erbs S, Elsässer A, Haberbosch W, Hambrecht R, Hölschermann H, Yu J, Corti R, Mathey DG, Hamm CW, Süsselbeck T, Assmus B, Tonn T, Dimmeler S, Zeiher AM; REPAIR-AMI Investigators. Intracoronary bone marrow-derived progenitor cells in acute myocardial infarction. *N Engl J Med*. 2006;355:1210–1221.

71. Schächinger V, Erbs S, Elsässer A, et al; REPAIR-AMI Investigators. Improved clinical outcome after intracoronary administration of bone marrow-derived progenitor cells in acute myocardial infarction: final 1-year results of the REPAIR-AMI trial. *Eur Heart J*. 2006;27:2775–2783.
72. Assmus B, Leistner DM, Schächinger V, et al; REPAIR-AMI Study Group. Long-term clinical outcome after intracoronary application of bone marrow-derived mononuclear cells for acute myocardial infarction: migratory capacity of administered cells determines event-free survival. *Eur Heart J*. 2014;35:1275–1283.
73. Traverse JH, Henry TD, Pepine CJ, et al; Cardiovascular Cell Therapy Research Network (CCTRN). Effect of the use and timing of bone marrow mononuclear cell delivery on left ventricular function after acute myocardial infarction: the TIME randomized trial. *JAMA*. 2012;308:2380–2389.
74. Traverse JH, Henry TD, Pepine CJ, et al. TIME trial: effect of timing of stem cell delivery following ST-elevation myocardial infarction on the recovery of global and regional left ventricular function: final 2-year analysis. *Circ Res*. 2018;122:479–488.
75. Sürder D, Manka R, Moccetti T, et al. Effect of bone marrow-derived mononuclear cell treatment, early or late after acute myocardial infarction: twelve months CMR and long-term clinical results. *Circ Res*. 2016;119:481–490.
76. Wollert KC, Meyer GP, Müller-Ehmsen J, et al. Intracoronary autologous bone marrow cell transfer after myocardial infarction: the BOOST-2 randomised placebo-controlled clinical trial. *Eur Heart J*. 2017;38:2936–2943.
77. Nicolau JC, Furtado RHM, Silva SA, Rochitte CE, Rassi A Jr, Moraes JBMC Jr, Quintella E, Costantini CR, Korman APM, Mattos MA, Castello HJ Jr, Caixeta A, Dohmann HFR, de Carvalho ACC; MiHeart/AMI Investigators. Stem-cell therapy in ST-segment elevation myocardial infarction with reduced ejection fraction: a multicenter, double-blind randomized trial. *Clin Cardiol*. 2018;41:392–399.
78. Gyöngyösi M, Wojakowski W, Lemarchand P, et al; ACCRUE Investigators. Meta-Analysis of Cell-based CaRdiac stUdiEs (ACCRUE) in patients with acute myocardial infarction based on individual patient data. *Circ Res*. 2015;116:1346–1360.

79. Chong MS, Ng WK, Chan JK. Concise review: endothelial progenitor cells in regenerative medicine: applications and challenges. *Stem Cells Transl Med.* 2016;5:530–538.
80. Quyyumi AA, Vasquez A, Kereiakes DJ, et al. PreSERVE-AMI: a randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial of intracoronary administration of autologous CD34+ cells in patients with left ventricular dysfunction post STEMI. *Circ Res.* 2017;120:324–331.
81. Seeger FH, Tonn T, Krzossok N, Zeiher AM, Dimmeler S. Cell isolation procedures matter: a comparison of different isolation protocols of bone marrow mononuclear cells used for cell therapy in patients with acute myocardial infarction. *Eur Heart J.* 2007;28:766–772.
82. Bellenger NG, Burgess MI, Ray SG, Lahiri A, Coats AJ, Cleland JG, Pennell DJ. Comparison of left ventricular ejection fraction and volumes in heart failure by echocardiography, radionuclide ventriculography and cardiovascular magnetic resonance; are they interchangeable? *Eur Heart J.* 2000;21:1387–1396.
83. Jeevanantham V, Butler M, Saad A, Abdel-Latif A, Zuba-Surma EK, Dawn B. Adult bone marrow cell therapy improves survival and induces long-term improvement in cardiac parameters: a systematic review and meta-analysis. *Circulation.* 2012;126:551–568.
84. Traverse JH, Henry TD, Moye' LA. Is the measurement of left ventricular ejection fraction the proper end point for cell therapy trials? An analysis of the effect of bone marrow mononuclear stem cell administration on left ventricular ejection fraction after ST-segment elevation myocardial infarction when evaluated by cardiac magnetic resonance imaging. *Am Heart J.* 2011;162:671–677.
85. Mathur A, Arnold R, Assmus B, et al. The effect of intracoronary infusion of bone marrow-derived mononuclear cells on all-cause mortality in acute myocardial infarction: rationale and design of the BAMl trial. *Eur J Heart Fail.* 2017;19:1545–1550.
86. Hare JM, Traverse JH, Henry TD, Dib N, Strumpf RK, Schulman SP, Gerstenblith G, DeMaria AN, Denktas AE, Gammon RS, Hermiller JB Jr, Reisman MA, Schaer GL, Sherman W. A randomized, double-blind, placebo-controlled, dose-escalation study of intravenous adult human mesenchymal stem cells (prochymal) after acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol.* 2009;54:2277–2286.

87. Gao LR, Chen Y, Zhang NK, et al. Intracoronary infusion of Wharton's jelly-derived mesenchymal stem cells in acute myocardial infarction: double-blind, randomized controlled trial. *BMC Med.* 2015;13:162.
88. Povsic TJ, Henry TD, Traverse JH, et al; RENEW Investigators. The RENEW trial: efficacy and safety of intramyocardial autologous CD34(+) cell administration in patients with refractory angina. *JACC Cardiovasc Interv.* 2016;9:1576–1585.
89. Losordo DW, Henry TD, Davidson C, et al; ACT34-CMI Investigators. Intramyocardial, autologous CD34+ cell therapy for refractory angina. *Circ Res.* 2011;109:428–436.
90. Henry TD, Losordo DW, Traverse JH, 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.
91. 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.
92. Solomon SD, Skali H, Anavekar NS, Bourgoun M, Barvik S, Ghali JK, Warnica JW, Khrakovskaya M, Arnold JM, Schwartz Y, Velazquez EJ, Califf RM, McMurray JV, Pfeffer MA. Changes in ventricular size and function in patients treated with valsartan, captopril, or both after myocardial infarction. *Circulation.* 2005;111:3411–3419.
93. Menasché P, Hagège AA, Scorsin M, Pouzet B, Desnos M, Duboc D, Schwartz K, Vilquin JT, Marolleau JP. Myoblast transplantation for heart failure. *Lancet.* 2001;357:279–280.
94. Menasché P, Alfieri O, Janssens S, McKenna W, Reichenspurner H, Trinquart L, Vilquin JT, Marolleau JP, Seymour B, Larghero J, Lake S, Chatellier G, Solomon S, Desnos M, Hagège AA. The Myoblast Autologous Grafting in Ischemic Cardiomyopathy (MAGIC) trial: first randomized placebo-controlled study of myoblast transplantation. *Circulation.* 2008;117:1189–1200.
95. Reinecke H, MacDonald GH, Hauschka SD, Murry CE. Electromechanical coupling between skeletal and cardiac muscle. Implications for infarct repair. *J Cell Biol.* 2000;149:731–740.

96. Lund LH, Khush KK, Cherikh WS, Goldfarb S, Kucheryavaya AY, Levvey BJ, Meiser B, Rossano JW, Chambers DC, Yusen RD, Stehlik J; International Society for Heart and Lung Transplantation. The registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: thirty-fourth adult heart transplantation report-2017; focus theme: allograft ischemic time. *J Heart Lung Transplant*. 2017;36:1037–1046.
97. Bello D, Shah DJ, Farah GM, Di Luzio S, Parker M, Johnson MR, Cotts WG, Klocke FJ, Bonow RO, Judd RM, Gheorghiade M, Kim RJ. Gadolinium cardiovascular magnetic resonance predicts reversible myocardial dysfunction and remodeling in patients with heart failure undergoing beta-blocker therapy. *Circulation*. 2003;108:1945–1953.
98. Fischer-Rasokat U, Assmus B, Seeger FH, Honold J, Leistner D, Fichtlscherer S, Schächinger V, Tonn T, Martin H, Dimmeler S, Zeiher AM. A pilot trial to assess potential effects of selective intracoronary bone marrow-derived progenitor cell infusion in patients with nonischemic dilated cardiomyopathy: final 1-year results of the transplantation of progenitor cells and functional regeneration enhancement pilot trial in patients with nonischemic dilated cardiomyopathy. *Circ Heart Fail*. 2009;2:417–423.
99. Seth S, Bhargava B, Narang R, Ray R, Mohanty S, Gulati G, Kumar L, Airan B, Venugopal P; AIIMS Stem Cell Study Group. The ABCD (Autologous Bone Marrow Cells in Dilated Cardiomyopathy) trial a long-term follow-up study. *J Am Coll Cardiol*. 2010;55:1643–1644.
100. Martino H, Brofman P, Greco O, Bueno R, Bodanese L, Clausell N, Maldonado JA, Mill J, Braille D, Moraes J Jr, Silva S, Bozza A, Santos B, Campos de Carvalho A; Dilated Cardiomyopathy Arm of the MiHeart Study Investigators. Multicentre, randomized, double-blind trial of intracoronary autologous mononuclear bone marrow cell injection in non-ischaemic dilated cardiomyopathy (the dilated cardiomyopathy arm of the MiHeart study). *Eur Heart J*. 2015;36:2898–2904.
101. Vrtovec B, Poglajen G, Lezaic L, Sever M, Domanovic D, Cernelc P, Socan A, Schrepfer S, Torre-Amione G, Haddad F, Wu JC. Effects of intracoronary CD34+ stem cell transplantation in nonischemic dilated cardiomyopathy patients: 5-year follow-up. *Circ Res*. 2013;112:165–173.
102. Vrtovec B, Poglajen G, Lezaic L, Sever M, Socan A, Domanovic D, Cernelc P, Torre-Amione G, Haddad F, Wu JC. Comparison of transendocardial and intracoronary CD34+ cell transplantation in patients with nonischemic dilated cardiomyopathy. *Circulation*. 2013;128:S42–S49.
103. Hare JM, DiFede DL, Rieger AC, et al. Randomized comparison of allogeneic versus autologous mesenchymal stem cells for nonischemic dilated

cardiomyopathy: POSEIDON-DCM Trial. *J Am Coll Cardiol.* 2017;69:526–537.

104. Bocchi EA, Bacal F, Guimarães G, Mendroni A, Mocelin A, Filho AE, Dorés da Cruz Fd, Resende MC, Chamone D. Granulocyte-colony stimulating factor or granulocyte-colony stimulating factor associated to stem cell intracoronary infusion effects in non ischemic refractory heart failure. *Int J Cardiol.* 2010;138:94–97.

105. Lu Y, Wang Y, Lin M, Zhou J, Wang Z, Jiang M, He B. A systematic review of randomised controlled trials examining the therapeutic effects of adult bone marrow-derived stem cells for non-ischaemic dilated cardiomyopathy. *Stem Cell Res Ther.* 2016;7:186.

106. Xiao W, Guo S, Gao C, Dai G, Gao Y, Li M, Wang X, Hu D. A randomized comparative study on the efficacy of intracoronary infusion of autologous bone marrow mononuclear cells and mesenchymal stem cells in patients with dilated cardiomyopathy. *Int Heart J.* 2017;58:238–244.

107. Butler J, Epstein SE, Greene SJ, Quyyumi AA, Sikora S, Kim RJ, Anderson AS, Wilcox JE, Tankovich NI, Lipinski MJ, Ko YA, Margulies KB, Cole RT, Skopicki HA, Gheorghiade M. Intravenous allogeneic mesenchymal stem cells for nonischemic cardiomyopathy: safety and efficacy results of a phase II-A randomized trial. *Circ Res.* 2017;120:332–340.

108. Kelkar AA, Butler J, Schelbert EB, Greene SJ, Quyyumi AA, Bonow RO, Cohen I, Gheorghiade M, Lipinski MJ, Sun W, Luger D, Epstein SE. Mechanisms contributing to the progression of ischemic and nonischemic dilated cardiomyopathy: possible modulating effects of paracrine activities of stem cells. *J Am Coll Cardiol.* 2015;66:2038–2047.

109. Florea V, Rieger AC, DiFede DL, et al. Dose comparison study of allogeneic mesenchymal stem cells in patients with ischemic cardiomyopathy (The TRIDENT study). *Circ Res.* 2017;121:1279–1290.

110. Deuse T, Tediashvili G, Hu X, et al. Hypoimmune induced pluripotent stem cell-derived cell therapeutics treat cardiovascular and pulmonary diseases in immunocompetent allogeneic mice. *Proc Natl Acad Sci.* 2021;118(28):e2022091118.

111. Chong JJ, Yang X, Don CW, et al. Human embryonic-stem-cell derived cardiomyocytes regenerate non-human primate hearts. *Nature.* 2014;510(7504):273–277.

112. Rurik JG, Tombácz I, Yadegari A, et al. CAR T cells produced in vivo to treat cardiac injury. *Science.* 2022;375(6576):91–96.

113. Marchiano S, Nakamura K, Reinecke H, et al. Gene editing to prevent ventricular arrhythmias associated with cardiomyocyte cell therapy. *Cell Stem Cell*. 2023;30(4):396–414.e9.
114. Carvalho T. Stem cell–derived heart cells injected into first patient. *Nat Med*. 2023;29(5):1030–1031.
115. Harane NE, Kervadec A, Bellamy V, et al. Acellular therapeutic approach for heart failure: in vitro production of extracellular vesicles from human cardiovascular progenitors. *Eur Heart J*. 2018;39(20):1835–1847.
116. Liu B, Lee BW, Nakanishi K, et al. Cardiac recovery via extended cell-free delivery of extracellular vesicles secreted by cardiomyocytes derived from induced pluripotent stem cells. *Nat Biomed Eng*. 2018;2(5):293–303.
117. Gao L, Gregorich ZR, Zhu W, et al. Large cardiac muscle patches engineered from human induced-pluripotent stem cell–derived cardiac cells improve recovery from myocardial infarction in swine. *Circulation*. 2018;137(16):1712–1730.
118. Lou X, Tang Y, Ye L, et al. Cardiac muscle patches containing four types of cardiac cells derived from human pluripotent stem cells improve recovery from cardiac injury in mice. *Cardiovasc Res*. 2023;119(4):1062–1076.
119. Ieda M, Fu JD, Delgado-Olguin P, et al. Direct reprogramming of fibroblasts into functional cardiomyocytes by defined factors. *Cell*. 2010;142(3):375–386.
120. Qian L, Huang Y, Spencer CI, et al. In vivo reprogramming of murine cardiac fibroblasts into induced cardiomyocytes. *Nature*. 2012;485(7400):593–598.
121. Mohamed TMA, Ang YS, Radzinsky E, et al. Regulation of cell cycle to stimulate adult cardiomyocyte proliferation and cardiac regeneration. *Cell*. 2018;173(1):104–116.e12.
122. Doudna JA, Charpentier E. The new frontier of genome engineering with CRISPR-Cas9. *Science*. 2014;346(6213):1258096.
123. Badran AH, Komor AC, Bryson DI, et al. Programmable base editing of A•T to G•C in genomic DNA without DNA cleavage. *Nature*. 2017;551(7681):464.
124. Anzalone AV, Randolph PB, Davis JR, et al. Search-and-replace genome editing without double-strand breaks or donor DNA. *Nature*. 2019;576:1–9.

125. Gillmore JD, Gane E, Taubel J, et al. CRISPR-Cas9 in vivo gene editing for transthyretin amyloidosis. *N Engl J Med*. 2021;385(18):1721–1722.
126. Musunuru K, Chadwick AC, Mizoguchi T, et al. In vivo CRISPR base editing of PCSK9 durably lowers cholesterol in primates. *Nature*. 2021;593(7859):429–434.
127. Cohen JC, Boerwinkle E, Mosley TH, Hobbs HH. Sequence variations in PCSK9, low LDL, and protection against coronary heart disease. *N Engl J Med*. 2006;354(12):1264–1272.
128. Ryu SM, Koo T, Kim K, et al. Adenine base editing in mouse embryos and an adult mouse model of Duchenne muscular dystrophy. *Nat Biotechnol*. 2018;36(6):536–539.
129. Xu L, Zhang C, Li H, et al. Efficient precise in vivo base editing in adult dystrophic mice. *Nat Commun*. 2021;12(1):3719.
130. Zeng Y, Li J, Li G, et al. Correction of the marfan syndrome pathogenic FBN1 mutation by base editing in human cells and heterozygous embryos. *Mol Ther*. 2018;26(11):2631–2637.
131. Ma S, Jiang W, Liu X, et al. Efficient correction of a hypertrophic cardiomyopathy mutation by ABEmax-NG. *Circ Res*. 2021;129(10):895–908.
132. Chai AC, Cui M, Chemello F, et al. Base editing correction of hypertrophic cardiomyopathy in human cardiomyocytes and humanized mice. *Nat Med*. 2023;29(2):401–411.
133. Limpitikul WB, Dick IE, Tester DJ, et al. A precision medicine approach to the rescue of function on malignant calmodulin no pathic long-QT syndrome. *Circ Res*. 2017;120(1):39–48.

CAPÍTULO 9

BIG DATA E O FUTURO DA MEDICINA CARDIOVASCULAR: TRANSFORMANDO DIAGNÓSTICOS E TRATAMENTOS

Gustavo Travassos Gama

RESUMO

O avanço do Big Data tem revolucionado a medicina cardiovascular, proporcionando novas formas de análise e interpretação de dados para a prevenção, diagnóstico e tratamento de doenças cardíacas. Com o aumento exponencial de informações provenientes de registros eletrônicos de saúde, dispositivos vestíveis, exames de imagem e genômica, a aplicação de técnicas avançadas de análise permite identificar padrões, prever riscos e personalizar abordagens terapêuticas. Um dos principais benefícios do Big Data na cardiologia é a capacidade de desenvolver modelos preditivos baseados em aprendizado de máquina. Esses modelos podem avaliar fatores de risco individuais e populacionais, permitindo intervenções precoces e reduzindo complicações cardiovasculares. Além disso, o uso de inteligência artificial e aprendizado profundo aprimora a interpretação de exames como eletrocardiogramas, ressonâncias magnéticas e ecocardiografias, melhorando a acurácia diagnóstica. O monitoramento contínuo de pacientes por meio de dispositivos vestíveis e sensores também é uma inovação impulsionada pelo Big Data. Esses dispositivos coletam informações em tempo real sobre frequência cardíaca, pressão arterial e níveis de atividade física, possibilitando a detecção precoce de arritmias e outros distúrbios cardiovasculares. Isso favorece a personalização do tratamento e a tomada de decisões clínicas mais ágeis e eficazes. No campo da pesquisa, o Big Data contribui para a descoberta de novas abordagens terapêuticas ao integrar informações de diferentes fontes, como ensaios clínicos, bases de dados epidemiológicas e estudos genômicos. Essa integração possibilita a identificação de biomarcadores e o desenvolvimento de terapias personalizadas, alinhadas à medicina de precisão. Apesar dos desafios relacionados à privacidade, interoperabilidade de dados e necessidade de padronização, o Big Data tem um papel essencial no futuro da medicina cardiovascular. Seu uso contínuo pode transformar a assistência médica, tornando-a mais preditiva, personalizada e eficiente, impactando positivamente a saúde da população global.

Palavras-chave: Big Data. Medicina de precisão. Sistemas de informação em saúde. Inteligência artificial. Tecnologia biomédica.

1. O QUE É BIG HEALTH DATA?

Na última década, o termo Big Data tem sido usado para se referir a uma abordagem de pesquisa envolvendo o uso de conjuntos de dados complexos e de larga escala^{1,2}. Embora difícil, pode ser definido como um fenômeno cultural, tecnológico e acadêmico, baseado na aplicação de algoritmos de aprendizado de máquina ao processamento e análise de dados^{3,4}. No campo da biomédica, Big Data é usado para registros eletrônicos de saúde (EHR) considerados relevantes para a compreensão da saúde e da doença, incluindo dados clínicos, de imagem, ômicos, de uso de dispositivos vestíveis, entre outros⁵. O princípio básico é tornar a prática biomédica geradora de evidências, sem a necessidade de projetar e conduzir estudos *ad hoc*^{5,6}. A descrição mais popular para Big Data foi proposta em 2001, por Doug Laney, sendo conhecida no mundo acadêmico como os 5Vs: volume, variedade, velocidade, veracidade e valor⁷.

1.1 Volume

Uma quantidade inimaginável de dados é criada a cada ano e apenas uma parte muito pequena é usada para pesquisa. Para se ter ideia, 1 kilobyte é o tamanho de uma página de texto, 1 gigabyte corresponde a cerca de 6 milhões de livros, e um grande hospital de cuidados terciários gera cerca de 100 terabytes de dados/ano. Isso mostra a possibilidade de armazenar uma enorme quantidade de dados – já que o preço médio do gigabyte de armazenamento caiu nos últimos 30 anos – e no acesso facilitado a eles⁸.

Um alto tamanho de amostra é necessário para investigar tanto a doença cardiovascular rara (DCV) quanto a comum – especialmente quando o desfecho é pouco frequente. Do fim da Segunda Guerra Mundial até o momento, o volume de registros – primeiramente nos Estados Unidos, seguidos pela Europa – tem aumentado gradualmente. O estudo de Framingham começou em 1948 e inscreveu 5.209 pacientes em sua coorte original. Posteriormente, a população aumentou com coortes adicionais – fora da primavera, terceira geração, novo cônjuge, Omni 1 e Omni 2 – e até o momento conta com mais de 15 mil participantes⁹.

Em 2014, por meio de uma inscrição nacional de pacientes com doença cardíaca isquêmica (DCI), o registro SWEDEHEART incluiu 105.674 pacientes com infarto do miocárdio com supradesnívelamento do segmento ST (IAMCSST) e 205.693 com infarto do miocárdio sem supradesnívelamento do segmento ST (IAMSSST)^{10,11}. Outros projetos de pesquisa realizaram uma coleta transnacional de dados, como o estudo PURE¹², que incluiu 140 mil indivíduos de 21 países em cinco continentes entre 2003 e 2018, e o programa CALIBER¹³ para pesquisa de DCV, acessando dados longitudinais de EHR vinculados no Reino Unido, que reuniu uma enorme população de 1,25 milhão de pacientes. Conforme os dados cardiovasculares acumulados crescem, o desejo de analisá-los e convertê-los em resultados também aumenta.

1.2 Variedade

Historicamente, a maioria dos EHR era estruturada em planilhas ou bancos de dados. Porém, a variedade de dados se tornou muito menos congruente e armazenada em inúmeras formas com uma tendência crescente em direção ao formato não estruturado. Dados estruturados são informações altamente organizadas, fáceis de processar e analisar. Exemplos de dados estruturados de DCVs são: idade, doses de medicamentos, valores laboratoriais, eletrocardiograma (ECG), valores ecocardiográficos, dados genéticos – incluindo polimorfismos de nucleotídeo único, variações no número de cópias e mutações raras, ferramentas para análise genética – como matrizes e sequenciamento de próxima geração, entre outros. Dados não estruturados não têm um modelo ou esquema de dados predefinido e podem ser textuais ou não textuais, gerados por humanos ou máquinas¹⁴.

Muitas informações não estruturadas, no entanto, podem ser úteis para montar uma visão holística de um paciente, a exemplo de fatores sociais e ambientais que potencialmente influenciam a saúde. Entre eles, podemos encontrar: instruções médicas, diagnóstico diferencial, relatórios, notas clínicas digitais, exames físicos, mas também blogs, tweets e postagens no Facebook. A maioria dos sistemas de gerenciamento de banco de dados, por meio de mecanismos de intercâmbio e tradução, permite superar as barreiras do passado relacionadas à variedade de formatos de dados incompatíveis, dados não alinhados e semântica de dados inconsistente⁷.

Os obstáculos técnicos na vinculação dessa variedade de informações são um dos principais desafios da análise de Big Data^{14,15}. A ausência de um identificador único de paciente nos Estados Unidos, por exemplo, limitou a vinculação de dados para fins de pesquisa. Mas, o desenvolvimento de algoritmos probabilísticos cada vez mais sofisticados com base nos dados demográficos disponíveis – como nome, idade, código postal, etc. – permite vincular informações com um risco aceitável de erro¹⁴.

1.3 Velocidade

A tecnologia Big Data deve fornecer soluções que reduzam o tempo de armazenamento e recuperação de pacotes de dados – conhecida como latência de dados. A velocidade, de fato, requer arquiteturas que não pressupõem que as informações devem ser quase em tempo real. As empresas desenvolveram soluções, como armazenamentos de dados operacionais, que periodicamente extraem e reorganizam dados para consulta operacional, caches que fornecem acesso instantâneo às informações e roteamento de dados ponto a ponto entre aplicativos e bancos de dados^{7,16}.

Outra possível direção para aumentar a velocidade é a aplicação de algoritmos a qualquer momento, que podem aprender com dados de streaming e que oferecem um resultado valioso se sua execução for interrompida a qualquer momento. A velocidade de criação, armazenamento

e análise de dados é um índice de desempenho da análise de EHR, sendo essencial para sua aplicação na pesquisa cardiovascular. Por outro lado, a alta velocidade na qual os dados são gerados aumentou a lacuna entre o volume de informações disponíveis e a capacidade de analisá-las e interpretá-las^{7,16}.

Veracidade, que corresponde à credibilidade, confiabilidade e precisão dos dados, e valor – dados brutos que, uma vez processados, tornam-se inteligentes, aplicáveis e acionáveis – finalizam a lista de 5Vs, indicando que diferentes canais e fontes podem produzir Big Data, incluindo pesquisas em larga escala, bancos de dados, repositórios e registros (Big Data epidemiológico/clínico), até sequenciamento de última geração e tecnologias de alto rendimento (Big Data molecular) e abordagens computacionais (Big Data infodemiológico ou digital). O Big Data está transformando profundamente as práticas clínicas em práticas disruptivas e informando abordagens orientadas por dados^{7,16}.

2. BIG DATA E CARDIOLOGIA

2.1 Funções e aplicações de Big Data epidemiológico/clínico

Um Big Data epidemiológico/clínico pode ser gerado a partir de pesquisas em larga escala. Esses dados podem informar políticas de saúde pública e global, assim como medicina baseada em evidências e, mais especificamente, cardiologia. Embora os ensaios clínicos controlados randomizados representem o padrão ouro para a construção de um corpo de evidências rigorosas e clinicamente relevantes, eles podem nem sempre refletir populações de pacientes do mundo real, limitando assim a generalização e a validade externa de suas descobertas. Evidências do mundo real, coletadas durante a prática clínica diária, fornecem uma perspectiva complementar a ensaios clínicos controlados rigorosamente e estritamente randomizados^{17,18}. Nesse aspecto, estudos baseados em Big Data são capazes de contribuir para investigações bem projetadas, baseadas em dados pequenos e ensaios clínicos controlados randomizados¹⁸.

Um exemplo de dados do mundo real é o TriNetX – a maior rede global de pesquisa, que fornece evidências do mundo real. Ele concentra dezenas de bilhões de fatos clínicos, diagnósticos, achados laboratoriais, tratamentos recebidos, procedimentos realizados, em mais de 250 milhões de pacientes em todo o mundo, incluindo indivíduos que sofrem de doença hipertensiva, diabetes tipo 2 ou doença renal crônica. No que diz respeito à área cardiológica, essa rede foi explorada para lançar luz sobre o perfil de segurança e os resultados cardiovasculares dos medicamentos¹⁹, a eficácia dos protocolos de reabilitação²⁰, entre outros.

Atualmente, existem muitas fontes geradoras de Big Data epidemiológico, como pesquisas, dados de seguros médicos, dados de registros vitais, dados de coorte, dados de pacientes internados e ambulatoriais, entre outros. Estes dados podem ser recolhidos retrospectiva

ou prospectivamente sendo os registros clínicos prospectivos definidos como conjuntos de dados observacionais grandes/muito grandes, que foram recolhidos prospectiva e sistematicamente e de forma estruturada, para refletir as práticas clínicas do mundo real e os resultados de um determinado procedimento (tratamento ou intervenção cirúrgica) em grandes populações de pacientes, incluindo (sub)populações clínicas/demográficas específicas²¹.

Além disso, além de serem complementares, os ensaios clínicos controlados randomizados podem ser incorporados em registros clínicos. Isso permite economizar tempo e recursos e fortalecer a generalização dos resultados²¹. Por exemplo, o Coronary Artery Surgery Study (CASS) Registry – um dos primeiros exemplos de registros clínicos – é um banco de dados incorporado em um ensaio clínico (a investigação CASS)²².

Na área cardiológica, existem bases de dados e registros clínicos muito grandes, cujas origens podem ser datadas da década de 1980²¹. Os mais populares incluem registros sociais, ou seja, bases de dados endossadas, financiadas e patrocinadas por sociedades científicas, como a Society of Thoracic Surgeons (STS) National Database²³, que coleta resultados clínicos de pacientes submetidos à cirurgia cardiotorácica, e a American Heart Association (AHA) Get With The Guidelines (GWTG) Database, que se baseia em uma iniciativa hospitalar, liderada pela American Heart Association (AHA) e American Stroke Association (ASA), coletando dados de mais de 2.000 hospitais, com o objetivo de melhorar a qualidade do atendimento de pacientes que sofrem de DCV, incluindo insuficiência cardíaca, fibrilação atrial e acidente vascular cerebral²⁴.

Outra importante base de dados social é o ACC National Cardiovascular Data Registry (NCDR), que é composto por 10 registros (oito dos quais são baseados em internamento/procedimentos e os dois restantes em ambulatório), que recolhem dados de mais de 2400 hospitais e 8500 prestadores de cuidados de saúde, superando 60 milhões de registros de pacientes²⁵. Outras bases de dados incluem a Hospital Compare Database, que recolhe dados relativos à qualidade dos cuidados (classificação geral por estrelas e outras medidas de qualidade) de mais de 4.000 hospitais certificados pelo Medicare²⁶, e o Cooperative Cardiovascular Project^{27,28}, um dos primeiros exemplos de um registro clínico.

Alguns conjuntos de dados e registros são dedicados a medicamentos cardiovasculares específicos ou procedimentos cirúrgicos, como o National Heart Lung and Blood Institute (NHLBI) Percutaneous Transluminal Coronary Angioplasty (PTCA) Registry, que concentra dados de resultados para pacientes submetidos a angioplastia coronária transluminal percutânea (ACTP)^{29,30}, o STS/ACC Transcatheter Valve Therapy (TVT) database³¹, que coleta dados de resultados para pacientes submetidos a procedimentos de substituição e reparo de válvulas por cateter de mais 650 locais de notificação, e o registro CathPCI³² do NCDR, que coleta dados de resultados para pacientes submetidos a cateterismo diagnóstico e/ou procedimentos de intervenção coronária percutânea (ICP). Alguns registros e

bases de dados são especificamente dedicados a determinadas doenças cardiovasculares, como o Hypertrophic Cardiomyopathy Registry³³, liderado pela Universidade da Virgínia (Estados Unidos) e pela Universidade de Oxford (Reino Unido), que visa identificar biomarcadores de cardiomiopatia hipertrófica.

Os grandes dados epidemiológicos/clínicos podem ser utilizados para atender a uma variedade de objetivos, incluindo^{34,35};

- realizar uma avaliação epidemiológica de DCV – em termos de incidência, prevalência e taxas de mortalidade;
- quantificar e prever tendências epidemiológicas;
- investigar os determinantes de DCV e comorbidades subjacentes relacionadas;
- identificar marcadores e assinaturas de diagnóstico e prognóstico;
- elaborar ferramentas de pontuação de risco para melhor estratificar pacientes com DCV;
- explorar os resultados clínicos de médio e longo prazo de um determinado procedimento (farmacológico ou cirúrgico) e sua superioridade sobre outro (o concorrente);
- verificar a implementação de recomendações e processos de tomada de decisão, definir referências; e
- calcular os custos econômico-financeiros de uma determinada DCV.

O Big Data pode ajudar a descobrir relações entre doenças e/ou comorbidades, na medida em que tendem a se agrupar, além de contribuir para uma melhor compreensão da chamada medicina de sistema ou rede³⁶. Várias DCVs, incluindo insuficiência cardíaca, frequentemente coexistem com várias comorbidades. Meireles et al³⁷, por exemplo, avaliaram o papel prognóstico e o impacto de várias comorbidades subjacentes no risco de desenvolver insuficiência cardíaca aguda (ICA). Um conjunto de 229 pacientes sofrendo de ICA foi comparado com um conjunto de 201 pacientes com insuficiência cardíaca crônica (ICC). O número de comorbidades foi ligeiramente maior no grupo de pacientes com ICA, incluindo deficiências metabólicas, como hiperuricemia e obesidade, outras DCVs a exemplo de fibrilação atrial (FA) ou doença arterial periférica (DAP), assim como doença renal crônica. Investigar dados como esses auxilia a implementação da cardiologia de precisão ao elaborar intervenções multidimensionais *ad hoc* visando uma subpopulação específica de pacientes.

Ferramentas de risco – que incluem o escore de Framingham, o Global Registry of Acute Coronary Events (GRACE), o Thrombolysis In Myocardial Infarction (TIMI), o Congestive Heart Failure, Hypertension, Age (≥ 75 years), Diabetes, Stroke, Vascular disease, Age (65 to 74 years), and Sex category (CHA2DS2VASc) e o escore de risco Meta-Analysis Global Group in Chronic Heart Failure (MAGGIC)³⁸ – são componentes importantes da chamada cardiologia personalizada, pois permitem estratificar coortes de pacientes e fornecer ao paciente o tratamento de que ele mais precisa.

Exemplos de gerenciamento preciso e personalizado correspondem à avaliação personalizada do fator de risco para uma variedade de DCVs, como fibrilação atrial, isquemia miocárdica crônica, insuficiência cardíaca e hipertensão, dada a constituição biológica individual (genética) e o histórico familiar de doença cardiovascular. Além disso, as disposições farmacológicas, por exemplo, o uso de anticoagulantes, podem ser adaptadas, de forma a minimizar a insurgência de potenciais efeitos colaterais³⁹⁻⁴¹. Porém, existem poucas comparações publicadas entre as diferentes pontuações de risco, o que continua a ser um campo aberto a mais pesquisas e investigações³⁸. Algumas aplicações emergentes de bases de dados apoiadas em Big Data são: abordar as iniquidades e disparidades relacionadas com o sistema cardiovascular, também de uma perspectiva de gênero e realizar análises pós-comercialização de diferentes tratamentos e medicamentos cardiovasculares⁴². O Big Data também é particularmente útil quando a doença cardíaca estudada é rara, como a DCV congênita⁴³.

Considera-se que a inteligência artificial (IA) alavanque e aproveite os bancos de dados baseados em Big Data, superando potencialmente o problema das técnicas estatísticas clássicas e convencionais, a exemplo da análise de pontuação de propensão e da modelagem de regressão multivariada⁴⁴. Ahn et al⁴⁵ desenvolveram o CardioNet, um banco de dados abrangente relacionado a DCV, manualmente curado, padronizado e validado, com base em informações clínicas (estruturadas ou não estruturadas) coletadas de 748.474 pacientes, que pode ser utilizado para análises de IA e fornecer insights sobre o tratamento de pacientes com DCV.

Barbieri et al⁴⁶ combinaram a análise de sobrevivência clássica – modelagem de risco proporcional de Cox – com uma abordagem de aprendizado profundo em uma coorte de 2.164.872 neozelandeses com idades entre 30 e 74 anos. Os preditores de eventos de DCV foram o uso de tabaco em mulheres e a doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) com infecção respiratória inferior aguda em homens, além de fatores de risco bem estabelecidos, como pressão alta, dor no peito, diabetes e comprometimento metabólico.

Apesar do uso de ferramentas estatísticas sofisticadas, ainda existem questões em aberto que precisam ser abordadas. Estudos baseados em Big Data podem oferecer um ponto de vista diferente, mas algumas descobertas conflitantes de estudos clínicos randomizados controlados e investigações pequenas e bem conduzidas podem ser encontradas. Tais discrepâncias podem ser devidas à natureza única do banco de dados usado no estudo: cada banco de dados cardiológico varia significativamente nos métodos empregados para coletar e capturar dados e na(s) população(ões) que ele representa especificamente¹⁸.

Além disso, o formato do banco de dados (estruturado vs. não estruturado) pode impactar a qualidade dos dados. Hernandez-Boussard et al¹⁸, por exemplo, extraíram um conjunto de dados que incluía 10.840 notas clínicas e encontraram menores taxas de recall e precisão (51,7 e 98,3%,

respectivamente) no caso de prontuários eletrônicos de saúde (EHR) estruturados, em relação a EHR não estruturados (95,5 e 95,3%, respectivamente), garantindo a medição rotineira de recall para cada banco de dados/registo, antes de prosseguir com o processamento e análise de dados.

Repositórios, registros e bancos de dados de Big Data, portanto, são cada vez mais comuns no campo da prática cardiológica e pesquisa clínica. Existem, no entanto, variações consideráveis significativas em características sociodemográficas, comorbidades e principais taxas de complicações entre estudos individuais (unicêntricos ou multicêntricos), baseados em banco de dados, e até mesmo entre os próprios estudos de registro, como banco de dados clínico vs. administrativo. Isso deve ser levado em conta ao avaliar criticamente a pesquisa cardiológica e a modelagem de ajuste de risco²¹.

As bases de dados administrativas, especificamente, podem fornecer muitas informações sobre epidemiologia de doenças, comorbidades, disparidades e desigualdades no acesso a cuidados de saúde e resultados clínicos, além de informar de forma orientada por dados os processos de tomada de decisão subjacentes aos tratamentos farmacológicos cardiológicos ou procedimentos cirúrgicos, em termos de parâmetros de estratificação de risco pré-operatório para reduzir/minimizar as taxas de morbidade e mortalidade perioperatórias. Por outro lado, as bases de dados administrativas podem sofrer imprecisões administrativas, viés de registro, mudanças temporais nos sistemas de nosologia e nomenclatura, códigos de cobrança, assim como uma escassez de parâmetros clinicamente relevantes, incluindo variáveis e resultados específicos da cardiologia²¹.

Uma questão importante que limita a implantação de bancos de dados e registros está relacionada à sua interoperabilidade e, às vezes, ao uso inconsistente de definições. Nem todos os bancos de dados também atendem aos padrões regulatórios e são suficientemente curados/validados. Nesse caso, a padronização de dados e os metadados são urgentemente garantidos^{18,21}.

Embora bem projetados e conduzidos, estudos clínicos, especialmente aqueles que dependem de Small Data, muitas vezes, são estatisticamente subpotentes e comprometidos por vários vieses, incluindo viés de amostragem e seleção de participantes, o que dificulta a generalização dos achados, com amostras não representativas de toda a população. Também é difícil estratificar de acordo com um determinado tratamento farmacológico cardiológico ou procedimento cirúrgico se a amostra for muito heterogênea e seu tamanho impedir a realização de cálculos estatisticamente robustos e confiáveis. A confiança e a certeza podem aumentar com Big Data, paralelamente, no entanto, ao crescimento da complexidade e dos custos computacionais associados^{47,48}.

Bancos de dados baseados em Big Data também podem ser afetados por vieses, como vieses de registro ou associação e outros artefatos estatísticos, como epidemiologia reversa ou causalidade reversa. Alguns

estudos baseados em banco de dados, por exemplo, descobriram que o índice de massa corporal (IMC), o perfil lipídico e a pressão arterial, que geralmente preveem um resultado clínico ruim na população em geral, se tornam preditores de prognóstico inverso em pacientes com insuficiência cardíaca crônica. Uma maior sobrevivência foi associada ao sobrepeso e obesidade, hipercolesterolemia e altos valores de pressão arterial, o que é bastante contraintuitivo. Várias hipóteses foram formuladas, incluindo a presença de síndrome do complexo desnutrição-inflamação ou síndrome desnutrição-inflamação-caquexia. Porém, alguns pesquisadores acreditam que é mais provável (e biologicamente/clinicamente plausível) que essas descobertas sejam artefatos estatísticos⁴⁹.

2.2 Funções e aplicações do Big Data molecular

Tecnologias de laboratório de alto rendimento, incluindo chips de microarray, sequenciamento de DNA e RNA de última geração e sequenciamento de exoma completo, sequenciamento acoplado à imunoprecipitação de cromatina, análise de interação de cromatina por sequenciamento de marcadores de extremidade pareada (ChIA-PET), captura de conformação de cromatina com sequenciamento, ensaio para cromatina acessível por transposase com sequenciamento de alto rendimento (ATAC-Seq) e análise proteômica baseada em espectrometria de massa podem aprimorar o Big Data molecular, abrindo caminho para uma cardiologia personalizada/individualizada^{50,51}.

Os Big Data moleculares podem elucidar os mecanismos subjacentes à etiopatogenia de uma determinada doença cardíaca e identificar novos alvos potencialmente medicamentáveis para o desenvolvimento de terapias farmacológicas *ad hoc*. A cardiologia personalizada pode se beneficiar de estudos de associação genômica ampla e pós-genômica, visando à identificação de novos fatores de transcrição cardiogênicos, validações genóticas e fenóticas de potenciais reguladores transcricionais e mecanismos moleculares/celulares^{52,53}. A CardioGenBase⁵² é uma ferramenta de recursos on-line abrangente e baseada na literatura, que coleta associações gene-doença (mais de 1.500) para as principais DCVs, incluindo doença cerebrovascular, doença cardíaca isquêmica, doença arterial coronária (DAC), doença cardíaca inflamatória, doença cardíaca reumática, doença cardíaca hipertensiva, entre outras.

Vakili et al⁵³ fizeram esforços para combinar todas as especialidades baseadas em OMICS dentro de uma abordagem multi-OMICS altamente integrada e coerente denominada panomics, para elucidar a patogênese multifatorial da DCV. Os autores exploraram sistematicamente a literatura e conseguiram encontrar 104 bancos de dados baseados em OMICS relacionados à DCV, com 72 fornecendo genômica/pós-genômica e medições clínicas. Destes conjuntos de dados, 59 e 65 bancos de dados eram transcriptômicos, epigenômicos/metilômicos, 41 proteômicos, 42 metabolômicos e 22 microbiômicos.

Combinando literatura acadêmica, informações clínicas e baseadas em OMICS, e explorando a abordagem doença, Sarajlić et al⁵⁴ avaliaram a estrutura da rede de interação proteína-proteína humana para descobrir novos genes relacionados a DCVs, que poderiam ser alvos potencialmente tratáveis. Os autores descobriram que esses novos genes estavam envolvidos em cascatas de sinalização intracelular, atividade de transdução de sinalização, ligação enzimática e vias de sinalização mediadas por receptores intracelulares.

Além disso, a convergência única entre diferentes disciplinas, como nano-(bio)-engenharia, impressão tridimensional (3D) e simulação computacional, modelagem molecular e matemática, e técnicas bioestatísticas avançadas e sofisticadas e IA (data mining, machine e deep learning), está moldando novos caminhos e criando oportunidades no campo da prática cardiológica e pesquisa clínica, tornando-as mais multi e interdisciplinares e complexas, e mais capazes de abordar os desafios biomédicos^{55,56}.

A impressão 3D, por sua vez, está sendo cada vez mais utilizada na biomedicina e, em particular, na cardiologia. Geralmente, são produzidos principalmente modelos anatômicos rígidos, mas considera-se que a incorporação da funcionalidade dinâmica avance dramaticamente no planejamento cirúrgico cardiovascular pré-operatório, assim como na hemodinâmica. Os modelos 3D podem esclarecer diferentes condições fisiopatológicas relacionadas à DCV, complementando assim as informações obtidas usando imagens clássicas⁵⁷. O Big Data molecular, sozinho ou combinado/integrado ao Big Data epidemiológico, também pode capturar o panorama de diversas doenças e eventos cardiológicos, idiopáticos ou congênitos, incluindo cardiomiopatia dilatada e insuficiência cardíaca, entre outros^{58,59}.

2.3 Funções e aplicações de Big Data gerados por técnicas de imagem, tecnologias vestíveis e sensores inteligentes

As mais recentes conquistas tecnológicas no campo da saúde móvel (mHealth) e da saúde ubíqua (uHealth), com smartphones, dispositivos inteligentes, smartwatches e outros sensores vestíveis estão revolucionando o campo da cardiologia, envolvendo diretamente o paciente, melhorando a sua adesão e conformidade terapêuticas e também permitindo sua monitorização remota. Sensores vestíveis de diferentes tipos – como dispositivos vestíveis bioelétricos, mecanoelétricos, optoeletrônicos e ultrassônicos – facilitam a coleta contínua de sinais vitais cardiovasculares, incluindo pressão arterial, frequência cardíaca e ritmo cardíaco, saturação de oxigênio no sangue e glicemia, além de ondas cerebrais, qualidade do ar, exposição a radiações e outras métricas, e auxiliam na intervenção precoce^{60,61}.

Gandhi et al⁶² investigaram a eficácia das intervenções mHealth para a prevenção secundária de DCV, reunindo 27 estudos, com um total de 5.165

pacientes. Eles identificaram que o mHealth aumenta a adesão terapêutica, assim como a conformidade geral, farmacológica ou não farmacológica. Diferentes metas tiveram maior probabilidade de serem atingidas, correspondentes a pressão arterial, exercício e atividade física com redução do tempo sedentário e sentado, porém sem cessação do tabagismo e redução do perfil lipídico. No entanto, o grupo mHealth não diferiu do grupo de tratamento padrão em termos de hospitalizações e readmissões hospitalares. Poucos estudos mostraram uma redução significativa na angina e na recorrência de ataque isquêmico transitório/AVC em pacientes com doença cerebrovascular. A taxa de mortalidade cardiovascular foi computada como sendo menor, mesmo não atingindo o limiar de significância.

Wali et al⁶³ destacaram que as intervenções de mHealth podem ser particularmente úteis para alcançar comunidades vulneráveis e carentes, incluindo indivíduos aborígenes e indígenas ou sujeitos que residem em países de baixa e média renda. Normalmente, esses indivíduos são excluídos ou são sub-representados em ensaios clínicos.

Gamificação e aplicativos móveis gamificados (apps) representam outra ramificação interessante e promissora da área da saúde digital. Em revisão sistemática da literatura, Davis et al⁶⁴ sintetizaram sete estudos, totalizando 657 pacientes. Eles descobriram que a gamificação resultou em melhor adoção de estilos de vida e comportamentos mais saudáveis, como, por exemplo, em termos de prática de exercícios e atividade física, além de melhor perfil bioquímico, humor e motivação aprimorados. A alfabetização e o conhecimento em saúde relacionados a DCV melhoraram de forma significativa, embora alguns parâmetros, como pressão arterial, índice de massa corporal, autogerenciamento e conformidade terapêutica, fossem comparáveis ao padrão de atendimento.

Em relação aos dispositivos inteligentes, como smartwatches e smartphones, Prasitlunkum et al⁶⁵ avaliaram quantitativamente a precisão da utilização de dispositivos vestíveis para triagem, detecção e diagnóstico adequado da fibrilação atrial. Os autores foram capazes de calcular áreas excelentes sob as curvas de características operacionais do receptor resumidas (SROC) em 0,96 e 0,94, para smartphones e smartwatches, respectivamente. A sensibilidade e a especificidade estavam na faixa de 94 a 96% e 93 a 94% para os dois tipos de dispositivos inteligentes/vestíveis, respectivamente. Eles provaram ser tão precisos e confiáveis em termos de diagnóstico quanto os padrões ouro, como a fotopletismografia e a eletrocardiografia de derivação única.

Sinais e dados gerados por técnicas de imagem, como eletrocardiografia, tomografia computadorizada ou ressonância magnética, podem ser processados, analisados e refinados usando IA⁶⁶. Por exemplo, a MOCOnet é uma rede neural convolucional de última geração, que pode melhorar e aprimorar o mapeamento quantitativo de T1 por ressonância magnética cardiovascular, tornando-o mais robusto, confiável, clinicamente significativo, menos propenso a artefatos de movimento e de maneira

eficiente em termos de tempo. A MOCOnet, sendo puramente orientada por dados, supera os métodos atualmente disponíveis para correção de movimento, que são orientados por modelo⁶⁷.

A radiômica e a radiogenômica, por sua vez, são campos de pesquisa translacionais altamente inovadores, que visam à mineração, recuperação, fusão, processamento, análise e extração de padrões e interpretações clinicamente significativos de conjuntos de dados de grande escala e alta dimensão gerados por técnicas e ferramentas de imagem clínica, incluindo angiografia por tomografia computadorizada cardíaca e ressonância magnética cardíaca⁶⁸.

Os últimos avanços relativos a protocolos cada vez mais sofisticados permitem integrar recursos de imagem e perfis moleculares para identificar biomarcadores e assinaturas relevantes e clinicamente significativos – como lesões ateroscleróticas, placas coronárias e anormalidades estruturais do miocárdio – relacionados ao diagnóstico, prognóstico e resposta ao tratamento. A IA supervisionada e não supervisionada, incluindo aprendizado profundo e de máquina, pode combinar e agregar ainda mais dados e auxiliar no desenvolvimento de modelos de risco e ferramentas que podem facilitar procedimentos clínicos de diagnóstico e prognóstico⁶⁸.

No campo da pesquisa cardiológica, a radiômica e a radiogenômica podem ser utilizadas para a caracterização, criação de perfil/fenotipagem e estratificação de risco de doença cardíaca coronária, cardiomiopatia hipertrófica, doença cardíaca isquêmica e doença cerebrovascular, entre outras. Dada sua atualidade, ainda há muito a ser explorado neste campo. Por outro lado, pode-se antecipar que a radiômica, a radiogenômica e outros Big Data gerados por dispositivos e sensores vestíveis/inteligentes impactarão profundamente tanto a prática quanto a pesquisa cardiológica⁶⁸⁻⁷⁰.

2.4 Funções e aplicações do Big Data infodemiológico

A infodemiologia – junção de informação e epidemiologia – e a infovigilância – combinação de informação e vigilância – representam uma disciplina altamente inovadora, na intersecção da ciência da computação, dos dados e do comportamento, com o objetivo avaliar os determinantes das atividades computacionais e digitais, como consultas na web, uso de mídias sociais, publicação em redes sociais e produção/consumo de material on-line. Pesquisadores da área de infodemiologia e infovigilância utilizam recursos que permitem avaliar a demanda e o consumo de informação, como o Google Trends, uma ferramenta de código aberto que permite rastrear e monitorar pesquisas na web realizadas pelo mecanismo de busca Google^{71,72}.

Tanto a infodemiologia como a infovigilância permitem rastrear a eficácia de campanhas de conscientização, como a Go Red for Women, uma iniciativa social que visa melhorar e aumentar a alfabetização relacionada a DCV e AVC entre mulheres⁷³. Suero-Abreu et al⁷⁴ investigaram o impacto dessa campanha no comportamento de busca de informações sobre saúde,

utilizando o Google Trends, encontrando volumes de pesquisa aumentados e vários termos relacionados a DCV ao longo de 15 anos. Porém, não foi encontrado aumento nas pesquisas digitais relacionadas a AVC durante o período do estudo.

Dzaye et al⁷⁵ também exploraram técnicas de infodemiologia e infovigilância para avaliar o interesse público em relação à DCV e comorbidades relacionadas durante a pandemia de COVID-19. De acordo com alguns estudos, a atenção à DCV teria diminuído, apesar da relação negativa entre DCV e infecção. Pacientes que sofrem de DCV ou com fatores de risco para DCV têm sido consistentemente relatados como apresentando resultados piores do que seus equivalentes sem DCV. Os autores descobriram que o interesse digital em termos como exercício ou atividade física e cigarros aumentou (em 18%) e diminuiu (em 52,5%), respectivamente. Mas, o interesse em termos como estatina, perfil lipídico, lipoproteína de baixa densidade (LDL) e hemoglobina A1C aumentou significativamente após um declínio anterior ao longo do tempo.

Por outro lado, de acordo com outro estudo de pesquisa realizado pelo mesmo grupo, os primeiros meses da pandemia de COVID-19 foram acompanhados por uma diminuição no interesse de pesquisa por infarto do miocárdio e síndrome coronariana aguda (SCA), explicando potencialmente o excesso de mortalidade cardiovascular, apesar de uma redução acentuada na hospitalização por SCA⁷⁶. Esses resultados indicam que mecanismos de busca e outros fluxos de dados não convencionais parecem ser ferramentas valiosas e promissoras, capazes de fornecer insights sobre comportamentos de busca de informações sobre saúde e avaliar a eficácia de campanhas sociais e outras intervenções^{75,76}.

A qualidade dos sites relacionados à cardiologia e dos materiais disponíveis on-line é altamente heterogênea e variável tanto em termos de conteúdo quanto de informações fornecidas. Azer et al⁷⁷, por exemplo, avaliaram a qualidade, precisão e legibilidade das páginas da Wikipédia sobre DCV. Cerca de 83% das páginas da Wikipédia foram consideradas de qualidade moderada, com 8,5% sendo de boa e má qualidade, respectivamente. Apesar da apresentação clínica e etiopatogenia da DCV serem tratadas e discutidas, várias seções, incluindo a fisiopatologia, sinais e sintomas, diagnóstico e tratamento, nem sempre foram precisas e adequadamente referenciadas academicamente. Várias entradas exibiram erros e omissões. A legibilidade estava no nível de disciplinas universitárias.

Pacientes com DVC usam a internet como uma fonte de baixo custo e facilmente disponível de informações pessoais sobre saúde, para aprender mais sobre sua condição/distúrbio, bem como sobre potenciais opções de tratamento e médicos e cirurgias de DVC. Segundo uma pesquisa de Jones et al⁷⁸, 74,3% dos entrevistados navegavam na internet, com 63% utilizando-a diariamente. No caso de o paciente não conseguir acessar a web diretamente, um membro da família estava disposto a fazê-lo em seu nome.

Os autores concluíram que a maioria dos pacientes (cerca de 85%) utilizou a internet, estando particularmente interessado em informações locais.

3. BIG DATA E CARDIOLOGIA PARTICIPATIVA

O Big Data também pode contribuir para uma superespecialização emergente no campo da cardiologia: a chamada cardiologia participativa, promovendo assim a participação pública no campo da prática cardiológica e da pesquisa clínica, com a criação de redes sociais colaborativas globais e integração da cardiologia básica e translacional com a ciência cidadã. Isso é de suma importância, especialmente em países de baixa e média renda, e ajudaria a conter/reduzir as disparidades e iniquidades em saúde^{79,80}. Em estudo, Wali et al⁶³ constataram que o estabelecimento de parcerias e relacionamentos colaborativos com membros da comunidade – especialmente aqueles de populações carentes e vulneráveis – melhoraria e aumentaria significativamente a eficácia da intervenção cardiológica, garantindo que ela fosse concebida e implementada dentro do contexto apropriado.

A cardiologia participativa, como um ramo da medicina participativa, dá um novo valor e importância ao paciente. Os últimos avanços científicos e tecnológicos e as tendências atuais na prática clínica e na pesquisa, especialmente na área cardiológica, mudaram gradualmente a atenção e o interesse dos profissionais para os resultados subjetivos do paciente (satisfação, dor, qualidade de vida, etc.), além dos resultados clínicos objetivos (absorção e consumo de recursos de saúde, processos de saúde e prestação de serviços, taxas de morbidade e mortalidade)⁸¹.

Porém, para a maioria dos cardiologistas e cirurgiões cardiológicos, o mundo do Programmable Read-Only Memory (PROM) representa um ambiente de assistência médica ainda desconhecido, cuja navegação, ao incorporar missão, valores e cultura, pode promover a prática e a pesquisa cardiológicas. Existem várias lacunas na implementação e incorporação completa dos PROMs na prática cardiológica de rotina diária⁸¹⁻⁸³.

De acordo com o International Consortium for Health Outcomes Measurement (ICHOM), embora existam vários registros nacionais, internacionais e de ensaios para insuficiência cardíaca, poucos podem ser considerados centrados no paciente e faltam diretrizes e listas de verificação padronizadas que orientem o processo de uso adequado, eficaz e significativo dos PROMs. Para preencher essa lacuna, o ICHOM desenvolveu um conjunto de dados de 17 itens, que consiste em vários domínios: resultados funcionais, psicossociais, de carga de cuidados e relacionados à sobrevivência. Este conjunto, que também inclui PROMs além de medições clínicas/objetivas e dados administrativos, permite comparar o tratamento e o gerenciamento da insuficiência cardíaca entre vários provedores de saúde e várias regiões, globalmente⁸⁴.

4. OUTRAS LIMITAÇÕES E OPORTUNIDADES NO USO DE BIG DATA PARA O FUTURO DA MEDICINA CARDIOVASCULAR

O EHR é reconhecido como um repositório de diversos conjuntos de dados longitudinais, que informam sobre DCVs e incorporam dados laboratoriais, de imagem, biológicos e descritivos com heterogeneidade na frequência de coleta de dados. Sendo assim, o EHR está preparado para o aprimoramento de dados⁸⁵.

Apesar da importância de suas informações, o EHR carece de padronização e uma linguagem universal global para facilitar a interoperabilidade entre pesquisadores e em diferentes plataformas. A capacidade de coletar todas as variáveis de dados, incluindo aquelas que não se considera estarem associadas ao (pató)fenótipo de interesse (características “ortogonais”), o EHR também depende da profundidade das ferramentas analíticas disponíveis e está sujeita aos mesmos problemas de qualidade, confiabilidade e inconsistência de dados observados em qualquer fonte de dados em larga escala⁸⁶.

Foram introduzidas metodologias para validar os EHRs propensos a erros, sendo provável que elas evoluam à medida que as fontes de dados se tornam cada vez maiores e mais complexas. Assim, a assimilação de dados de EHR na fenotipagem de precisão e no tratamento cardiovascular continua sendo um desafio fundamental e contínuo⁸⁷.

O aumento do tamanho dos conjuntos de dados de EHR torna ainda mais necessária a utilização de computação de alto desempenho (supercomputação com processamento paralelo) com uma mudança para a computação exascale: um sistema computacional que pode executar um quililhão de 10^{18} cálculos por segundo^{88,89}. Essa computação de alto desempenho irá acelerar e facilitar o uso da aprendizagem de máquina e da IA na medicina clínica em geral e na medicina cardiovascular em particular. Entre suas muitas aplicações úteis de uma perspectiva de Big Data, a IA informou análises de imagens médicas cardiovasculares e melhorou a fenotipagem; tomada de decisão clínica e previsão de risco; identificação de novos grupos ou coortes de fenótipos; e análises genômicas-fenômicas de conjuntos de dados complexos nos quais relações anteriormente desconhecidas podem ser reveladas⁹⁰⁻⁹².

Embora ensaios clínicos de referência tenham informado a endofenotipagem e a fenotipagem em doenças cardiovasculares, a demonstração contínua da heterogeneidade da doença exige que a relação genótipo–endofenótipo–fenótipo clínico, por exemplo, seja continuamente refinada. Os recursos disponíveis para melhorar a fenotipagem de precisão, no entanto, são limitados. Assim, estudos históricos e conjuntos de dados podem ter aplicabilidade limitada para análises futuras. Embora a análise de Big Data possa superar essa limitação, compilando dados díspares de um coletivo de amostra de grande porte, esse desafio também mostra a necessidade de considerar a relevância futura dos dados coletados em

ensaios clínicos e a criação de estudos inclusivos e integrados em larga escala em um nível (multi)nacional⁹⁰⁻⁹².

Entre as oportunidades, redes clínicas são relatadas em pequena escala, indicando que uma abordagem modificada usando redes correlacionais já provou ser útil em vários locais, incluindo esquemas baseados em comorbidade, que melhoram o diagnóstico de DCVs pediátricas e relatórios que esclarecem a heterogeneidade clínica de pacientes com doença pulmonar obstrutiva crônica, uma comorbidade comum de DCV^{93,94}.

Essa abordagem pode ser útil para decifrar resultados de testes de diagnóstico cardiovascular, que dependem da lógica da cadeia de ramificação para organizar dados. Esses métodos podem ignorar variáveis inter-relacionadas que informam patofisiologias diferenciadas ou são eficazes para identificar subgrupos de pacientes. Por exemplo, o teste de exercício cardiopulmonar invasivo é um teste abrangente usado para diagnosticar dispneia inexplicada e gera aproximadamente 100 medições por paciente, com base em sete parâmetros fisiológicos, incluindo hemodinâmica cardiopulmonar central e troca gasosa respiratória. Os métodos atuais usados para interpretar esses testes, no entanto, geralmente se concentram em um subconjunto muito pequeno de informações, geralmente menos de cinco variáveis⁹⁵.

Uma rede de exercícios, que incluía 39 nós e 98 links, foi relatada recentemente fornecendo informações sobre relações inesperadas entre medições de testes, correspondentes a variáveis em vários parâmetros de exercícios diferentes, como função pulmonar, função ventricular direita. Essa rede foi reduzida ainda mais a um grupo de 10 variáveis, o que, por sua vez, foi eficaz para identificar quatro subgrupos distintos de pacientes, definidos por perfis clínicos, de exercícios e de resultados exclusivos. A partir dessa abordagem, foi montado um modelo de predição de risco baseado na medicina de rede, que se mostrou superior aos métodos de regressão linear probabilística (tradicional) para estratificação de risco⁹⁶.

Essas e outras novas abordagens para classificar pacientes, que são baseadas principalmente em uma coleção de parâmetros clínicos relacionados, podem ser importantes para a seleção de fenótipos em abordagens de pensamento avançado para o desenho de ensaios clínicos de medicina cardiovascular. Esses recursos incluem critérios de inscrição baseados na randomização mendeliana, loci de características quantitativas e desenhos de ensaios adaptativos usando métodos baseados em farmacologia de sistemas que permitem flexibilidade na inscrição de pacientes, cronograma de coleta de dados e seleção de endpoints combinados com a coleta contínua de dados em frentes clínicas e farmacológicas⁹⁷.

REFERÊNCIAS

1. Science Staff. Dealing with data. Challenges and opportunities. Introduction. Science. 2011;331:692–3.
2. Denaxas SC, Morley KI. Big biomedical data and cardiovascular disease research: opportunities and challenges. Eur Heart J Qual Care Clin Outcomes. 2015;1:9–16.
3. Boyd D, Crawford K. Critical questions for big data. Inform Commun Soc. 2012;15:662–79.
4. Sim I. Two ways of knowing: Big data and evidence-based medicine. Ann Intern Med. 2016;164:562–3.
5. Hemingway H, Asselbergs FW, Danesh J, Dobson R, Maniadakis N, Maggioni A, et al. Big data from electronic health records for early and late translational cardiovascular research: challenges and potential. Eur Heart J. 2018;39:1481–95.
6. Attisano T, Silverio A, Stabile E, Briguori C, Tuccillo B, Scotto Di Uccio F, et al. Safety and feasibility of balloon aortic valvuloplasty in non-TAVI centers: the “BAV for life” experience. Catheter Cardiovasc Interv. 2018;93:E63–70.
7. Laney D. 3D data management: controlling data volume, velocity, and variety. Meta Group. 2001.
8. Austin C, Kusumoto F. The application of big data in medicine: current implications and future directions. J Interv Card Electrophysiol. 2016;47:51–9.
9. Mahmood SS, Levy D, Vasan RS, Wang TJ. The Framingham Heart Study and the epidemiology of cardiovascular disease: a historical perspective. Lancet. 2014;383:999–1008.
10. Szummer K, Wallentin L, Lindhagen L, Alfredsson J, Erlinge D, Held C, et al. Improved outcomes in patients with ST-elevation myocardial infarction during the last 20 years are related to implementation of evidence-based treatments: experiences from the SWEDEHEART registry 1995-2014. Eur Heart J. 2017;38:3056–65.
11. Szummer K, Wallentin L, Lindhagen L, Alfredsson J, Erlinge D, Held C, et al. Relations between implementation of new treatments and improved outcomes in patients with non-ST-elevation myocardial infarction during the last 20 years: experiences from SWEDEHEART registry 1995 to 2014. Eur Heart J. 2018;39:3766–76.

12. Dehghan M, Mente A, Rangarajan S, Sheridan P, Mohan V, Iqbal R, et al. Association of dairy intake with cardiovascular disease and mortality in 21 countries from five continents (PURE): a prospective cohort study. *Lancet*. 2018;392:2288–97.
13. Rapsomaniki E, Timmis A, George J, Pujades-Rodriguez M, Shah AD, Denaxas S, et al. Blood pressure and incidence of twelve cardiovascular diseases: lifetime risks, healthy life-years lost, and age-specific associations in 1.25 million people. *Lancet*. 2014;383:1899–911.
14. Weber GM, Mandl KD, Kohane IS. Finding the missing link for big biomedical data. *JAMA*. 2014;311:2479–80.
15. Wang Z, Shah AD, Tate AR, Denaxas S, Shawe-Taylor J, Hemingway H. Extracting diagnoses and investigation results from unstructured text in electronic health records by semi-supervised machine learning. *PLoS One*. 2012;7:e30412.
16. Gligorijevic V, Malod-Dognin N, Przulj N. Integrative methods for analyzing big data in precision medicine. *Proteomics*. 2016;16:741–58.
17. Hemkens LG. How routinely collected data for randomized trials provide long-term randomized real-world evidence. *JAMA Netw Open*. 2018;1:e186014.
18. Hernandez-Boussard T, Monda KL, Crespo BC, Riskin D. Real world evidence in cardiovascular medicine: ensuring data validity in electronic health record-based studies. *J Am Med Inform Assoc*. 2019;26:1189–94.
19. Stapff M, Hilderbrand S. First-line treatment of essential hypertension: a real-world analysis across four antihypertensive treatment classes. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2019;21:627–34.
20. Buckley BJR, Harrison SL, Fazio-Eynullayeva E, Underhill P, Sankaranarayanan R, Wright DJ, et al. Cardiac rehabilitation and all-cause mortality in patients with heart failure: a retrospective cohort study. *Eur J Prev Cardiol*. 2021;28:1704–10.
21. Meltzer SN, Weintraub WS. The role of national registries in improving quality of care and outcomes for cardiovascular disease. *Methodist Debakey Cardiovasc J*. 2020;16:205–11.

22. Myers WO, Blackstone EH, Davis K, Foster ED, Kaiser GC, CASS. Registry long-term surgical survival. Coronary artery surgery study. *J Am Coll Cardiol.* 1999;33:488–98.
23. Jacobs JP, Shahian DM, Prager RL, Edwards FH, McDonald D, Han JM, et al. Introduction to the STS national database series: outcomes analysis, quality improvement, and patient safety. *Ann Thorac Surg.* 2015;100:1992–2000.
24. Smaha LA. American Heart Association. The American Heart Association Get With The Guidelines program. *Am Heart J.* 2004;148(5 Suppl):S46–8.
25. Brindis RG, Fitzgerald S, Anderson HV, Shaw RE, Weintraub WS, Williams JF. The American College of Cardiology-National Cardiovascular Data Registry (ACC-NCDR): building a national clinical data repository. *J Am Coll Cardiol.* 2001;37:2240–5.
26. Shwartz M, Ren J, Peköz EA, Wang X, Cohen AB, Restuccia JD. Estimating a composite measure of hospital quality from the hospital compare database: differences when using a Bayesian hierarchical latent variable model vs. denominator-based weights. *Med Care.* 2008;46:778–85.
27. Gunter N, Moore L, Odom P. Cooperative cardiovascular project. *J S C Med Assoc.* 1997;93:177–9.
28. Ramunno LD, Dodds TA, Traven ND. Cooperative cardiovascular project (CCP) quality improvement in Maine, New Hampshire, and Vermont. *Eval Health Prof.* 1998;21:442–60.
29. Kelsey SF, Miller DP, Holubkov R, Lu AS, Cowley MJ, Faxon DP, et al. Results of percutaneous transluminal coronary angioplasty in patients ≥65 years (from the 1985 to 1986 national heart, lung, and blood institute's coronary angioplasty registry). *Am J Cardiol.* 1990;66:1033–8.
30. Ayalon N, Jacobs AK. Incomplete revascularization in patients treated with percutaneous coronary intervention: when enough is enough. *JACC Cardiovasc Interv.* 2016;9:216–8.
31. Hansen JW, Foy A, Yadav P, Gilchrist IC, Kozak M, Stebbins A, et al. Death and dialysis after transcatheter aortic valve replacement: an analysis of the STS/ACC TVT registry. *JACC Cardiovasc Interv.* 2017;10(20):2064–75.
32. Moussa I, Hermann A, Messenger JC, Dehmer GJ, Weaver WD, Rumsfeld JS, et al. The NCDR CathPCI registry: a US national perspective on care and

outcomes for percutaneous coronary intervention. *Heart*. 2013;99(4):297–303.

33. Kramer CM, Appelbaum E, Desai MY, Desvigne-Nickens P, DiMarco JP, Friedrich MG, et al. Hypertrophic cardiomyopathy registry: the rationale and design of an international, observational study of hypertrophic cardiomyopathy. *Am Heart J*. 2015;170(2):223–30.

34. Xiao H, Ali S, Zhang Z, Sarfraz MS, Zhang F, Faisal M. Big data, extracting insights, comprehension, and analytics in cardiology: an overview. *J Healthc Eng*. 2021;2021:6635463.

35. Shah RU, Rumsfeld JS. Big Data in Cardiology. *Eur Heart J*. 2017;38(25):1865–7. doi: 10.1093/eurheartj/ehx284.

36. Barabási AL. Network medicine—from obesity to the “diseasome”. *N Engl J Med*. 2007;357(4):404–7.

37. Meireles MA, Golçalves J, Neves J. Acute heart failure comorbidome: the impact of everything else. *Acta Med Port*. 2020;33(2):109–15.

38. Cohn SL, Fernandez Ros N. Comparison of 4 cardiac risk calculators in predicting postoperative cardiac complications after non-cardiac operations. *Am J Cardiol*. 2018;121(1):125–30.

39. Lee MS, Flammer AJ, Lerman LO, Lerman A. Personalized medicine in cardiovascular diseases. *Korean Circ J*. 2012;42(8):583–91.

40. Auffray C, Charron D, Hood L. Predictive, preventive, personalized and participatory medicine: back to the future. *Genome Med*. 2010;2(1):57.

41. Sagner M, McNeil A, Puska P, Auffray C, Price ND, Hood L, et al. The P4 health spectrum - a predictive, preventive, personalized and participatory continuum for promoting healthspan. *Prog Cardiovasc Dis*. 2017;59(5):506–21.

42. Lee KT, Hour AL, Shia BC, Chu PH. The application and future of big database studies in cardiology: a single-center experience. *Acta Cardiol Sin*. 2017;33(6):581–7.

43. Van den Eynde J, Manlihot C, Van De Bruaene A, Diller GP, Frangi AF, Budts W, et al. Medicine-based evidence in congenital heart disease: how artificial intelligence can guide treatment decisions for individual patients. *Front Cardiovasc Med*. 2021;8:798215.

44. de Marvao A, Dawes TJ, Howard JP, O'Regan DP. Artificial intelligence and the cardiologist: what you need to know for 2020. *Heart*. 2020;106(5):399–400.
45. Ahn I, Na W, Kwon O, Yang DH, Park GM, Gwon H, et al. CardioNet: a manually curated database for artificial intelligence-based research on cardiovascular diseases. *BMC Med Inform Decis Mak*. 2021;21:29.
46. Barbieri S, Mehta S, Wu B, Bharat C, Poppe K, Jorm L, et al. Predicting cardiovascular risk from national administrative databases using a combined survival analysis and deep learning approach. *Int J Epidemiol*. 2021;dyab258.
47. Rumsfeld JS, Joynt KE, Maddox TM. Big data analytics to improve cardiovascular care: promise and challenges. *Nat Rev Cardiol*. 2016;13:350–9.
48. Silverio A, Cavallo P, De Rosa R, Galasso G. Big health data and cardiovascular diseases: a challenge for research, an opportunity for clinical care. *Front Med*. 2019;6:36.
49. Kalantar-Zadeh K, Block G, Horwich T, Fonarow GC. Reverse epidemiology of conventional cardiovascular risk factors in patients with chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 2004;43:1439–44.
50. Slagle CE, Conlon FL. Emerging field of cardiomics: high-throughput investigations into transcriptional regulation of cardiovascular development and disease. *Trends Genet*. 2016;32:707–16.
51. Lau E, Wu JC. Omics, big data, and precision medicine in cardiovascular sciences. *Circ Res*. 2018;122:1165–8.
52. V A, Nayar PG, Murugesan R, Mary B, P D, Ahmed SS. Cardiogenbase: a literature-based multi-omics database for major cardiovascular diseases. *PLoS ONE*. 2015;10:e0143188.
53. Vakili D, Radenkovic D, Chawla S, Bhatt DL. Panomics: new databases for advancing cardiology. *Front Cardiovasc Med*. 2021;8:587768.
54. Sarajlic A, Janjic V, Stojkovic N, Radak D, Pržulj N. Network topology reveals key cardiovascular disease genes. *PLoS ONE*. 2013;8:e71537.
55. Zerhouni EA. Clinical research at a crossroads: the NIH roadmap. *J Investig Med*. 2006;54:171–3.
56. Collins FS, Wilder EL, Zerhouni E. Funding transdisciplinary research. *NIH roadmap/common fund at 10 years*. *Science*. 2014;345:274–6.

57. Wang H, Song H, Yang Y, Cao Q, Hu Y, Chen J, et al. Three-dimensional printing for cardiovascular diseases: from anatomical modeling to dynamic functionality. *Biomed Eng Online*. 2020;19:76.
58. Sammani A, Baas AF, Asselbergs FW, Te Riele ASJM. Diagnosis and risk prediction of dilated cardiomyopathy in the era of big data and genomics. *J Clin Med*. 2021;10:921.
59. Lanzer JD, Leuschner F, Kramann R, Levinson RT, Saez-Rodriguez J. Big data approaches in heart failure research. *Curr Heart Fail Rep*. 2020;17:213–24.
60. Chen S, Qi J, Fan S, Qiao Z, Yeo JC, Lim CT. Flexible wearable sensors for cardiovascular health monitoring. *Adv Healthc Mater*. 2021;10:e2100116.
61. Direito A, Rawstorn J, Mair J, Daryabeygi-Khotbehsara R, Maddison R, Tai ES. Multifactorial e- and mHealth interventions for cardiovascular disease primary prevention: protocol for a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *Digit Health*. 2019;5:2055207619890480.
62. Gandhi S, Chen S, Hong L, Sun K, Gong E, Li C, et al. Effect of mobile health interventions on the secondary prevention of cardiovascular disease: systematic review and meta-analysis. *Can J Cardiol*. 2017;33:219–31.
63. Wali S, Hussain-Shamsy N, Ross H, Cafazzo J. Investigating the use of mobile health interventions in vulnerable populations for cardiovascular disease management: scoping review. *JMIR Mhealth Uhealth*. 2019;7:e14275.
64. Davis AJ, Parker HM, Gallagher R. Gamified applications for secondary prevention in patients with high cardiovascular disease risk: a systematic review of effectiveness and acceptability. *J Clin Nurs*. 2021;30:3001–10.
65. Prasitlunkum N, Cheungpasitporn W, Chokesuwattanaskul A, Thangjui S, Thongprayoon C, Bathini T, et al. Diagnostic accuracy of smart gadgets/wearable devices in detecting atrial fibrillation: a systematic review and meta-analysis. *Arch Cardiovasc Dis*. 2021;114:4–16.
66. Seetharam K, Shrestha S, Sengupta PP. Cardiovascular imaging and intervention through the lens of artificial intelligence. *Interv Cardiol*. 2021;16:e31.
67. Gonzales RA, Zhang Q, Papiez BW, Werys K, Lukaschuk E, Popescu IA, et al. MOCOnet: robust motion correction of cardiovascular magnetic

resonance T1 mapping using convolutional neural networks. *Front Cardiovasc Med.* 2021;8:768245.

68. Infante T, Cavaliere C, Punzo B, Grimaldi V, Salvatore M, Napoli C. Radiogenomics and artificial intelligence approaches applied to cardiac computed tomography angiography and cardiac magnetic resonance for precision medicine in coronary heart disease: a systematic review. *Circ Cardiovasc Imaging.* 2021;14:1133–46.

69. Antonopoulos AS, Boutsikou M, Simantiris S, Angelopoulos A, Lazaros G, Panagiotopoulos I, et al. Machine learning of native T1 mapping radiomics for classification of hypertrophic cardiomyopathy phenotypes. *Sci Rep.* 2021;11:23596.

70. Rauseo E, Izquierdo Morcillo C, Raisi-Estabragh Z, Gkontra P, Aung N, Lekadir K, et al. New imaging signatures of cardiac alterations in ischaemic heart disease and cerebrovascular disease using CMR radiomics. *Front Cardiovasc Med.* 2021;8:716577.

71. Eysenbach G. Infodemiology: the epidemiology of (mis)information. *Am J Med.* 2002;113:763–5.

72. Eysenbach G. Websites on screening for breast cancer: “infodemiology” studies have surely had their day. *BMJ.* 2004;328:769.

73. Kling JM, Miller VM, Mankad R, Wilansky S, Wu Q, Zais TG, et al. Go Red for Women cardiovascular health-screening evaluation: the dichotomy between awareness and perception of cardiovascular risk in the community. *J Womens Health.* 2013;22:210–8.

74. Suero-Abreu GA, Barajas-Ochoa A, Perez-Peralta A, Rojas E, Berkowitz R. Assessment of the effect of the Go Red for Women campaign on search engine queries for cardiovascular disease in women. *Cardiol Res.* 2020;11:348–52.

75. Dzaye O, Adelhoefer S, Boakye E, Blaha MJ. Cardiovascular-related health behaviors and lifestyle during the COVID-19 pandemic: an infodemiology study. *Am J Prev Cardiol.* 2021;5:100148.

76. Dzaye O, Duebgen M, Berning P, Graham G, Martin SS, Blaha MJ. Understanding myocardial infarction trends during the early COVID-19 pandemic: an infodemiology study. *Intern Med J.* 2021;51:1328–31.

77. Azer SA, AlSwaidan NM, Alshwairikh LA, AlShammari JM. Accuracy and readability of cardiovascular entries on Wikipedia: are they reliable learning resources for medical students? *BMJ Open*. 2015;5:e008187.
78. Jones J, Cassie S, Thompson M, Atherton I, Leslie SJ. Delivering healthcare information via the internet: cardiac patients' access, usage, perceptions of usefulness, and web site content preferences. *Telemed J E Health*. 2014;20:223–7.
79. Okop KJ, Murphy K, Lambert EV, Kedir K, Getachew H, Howe R, et al. Community-driven citizen science approach to explore cardiovascular disease risk perception, and develop prevention advocacy strategies in sub-Saharan Africa: a programme protocol. *Res Involv Engagem*. 2021;7:11.
80. Mensah GA, Cooper RS, Siega-Riz AM, Cooper LA, Smith JD, Brown CH, et al. Reducing cardiovascular disparities through community-engaged implementation research: a National Heart, Lung, and Blood Institute workshop report. *Circ Res*. 2018;122:213–30.
81. Anoushiravani AA, Patton J, Sayeed Z, El-Othmani MM, Saleh KJ. Big data, big research: implementing population health-based research models and integrating care to reduce cost and improve outcomes. *Orthop Clin North Am*. 2016;47:717–24.
82. Anker SD, Agewall S, Borggrefe M, Calvert M, Jaime Caro J, Cowie MR, et al. The importance of patient-reported outcomes: a call for their comprehensive integration in cardiovascular clinical trials. *Eur Heart J*. 2014;35:2001–9.
83. Chen Y, Nagendran M, Gomes M, Wharton PV, Raine R, Lambiase PD. Gaps in patient-reported outcome measures in randomised clinical trials of cardiac catheter ablation: a systematic review. *Eur Heart J Qual Care Clin Outcomes*. 2020;6:234–42.
84. Burns DJ, Arora J, Okunade O, Beltrame JF, Bernardez-Pereira S, Crespo-Leiro MG, et al. International consortium for health outcomes measurement (ICHOM): standardized patient-centered outcomes measurement set for heart failure patients. *JACC Heart Fail*. 2020;8:212–22.
85. Wu PY, Cheng CW, Kaddi CD, Venugopalan J, Hoffman R, Wang MD. - Omic and electronic health record big data analytics for precision medicine. *IEEE Trans Biomed Eng*. 2017;64(2):263–273.
86. Rumsfeld JS, Joynt KE, Maddox TM. Big data analytics to improve cardiovascular care: promise and challenges. *Nat Rev Cardiol*. 2016;13(6):350–359.

87. Ouyang L, Apley DW, Mehrotra S. A design of experiments approach to validation sampling for logistic regression modeling with errorprone medical records. *J Am Med Inform Assoc.* 2016;23(e1):e71–e78.
88. Hoekstra AG, Chopard B, Coster D, Portegies Zwart S, Coveney PV. Multiscale computing for science and engineering in the era of exascale performance. *Philos Trans A Math Phys Eng Sci.* 2019;377(2142):20180144.
89. Cirillo D, Valencia A. Big data analytics for personalized medicine. *Curr Opin Biotechnol.* 2019;58:161–167.
90. Fogel AL, Kvedar JC. Artificial intelligence powers digital medicine. *NPJ Digit Med.* 2018;1:5.
91. Topol EJ. High-performance medicine: the convergence of human and artificial intelligence. *Nat Med.* 2019;25(1):44–56.
92. Sardar P, Abbott JD, Kundu A, Aronow HD, Granada JF, Giri J. Impact of artificial intelligence on interventional cardiology: from decision-making aid to advanced interventional procedure assistance. *JACC Cardiovasc Interv.* 2019;12(14):1293–1303.
93. Ong MS, et al. Learning a comorbidity-driven taxonomy of pediatric pulmonary hypertension. *Circ Res.* 2017;121(4):341–353.
94. Lee JH, et al. Phenotypic and genetic heterogeneity among subjects with mild airflow obstruction in COPDGene. *Respir Med.* 2014;108(10):1469–1480.
95. Maron BA, Cockrill BA, Waxman AB, Systrom DM. The invasive cardiopulmonary exercise test. *Circulation.* 2013;127(10):1157–1164.
96. Oldham WM, et al. Network analysis to risk stratify patients with exercise intolerance. *Circ Res.* 2018;122(6):864–876.
97. Antman E, Weiss S, Loscalzo J. Systems pharmacology, pharmacogenetics, and clinical trial design in network medicine. *Wiley Interdiscip Rev Syst Biol Med.* 2012;4(4):367–383.

CAPÍTULO 10

MODELOS CARDÍACOS PERSONALIZADOS EM IMPRESSÃO 3D: UMA NOVA ABORDAGEM PARA O PLANEJAMENTO CIRÚRGICO

Gustavo Travassos Gama

RESUMO

A impressão 3D tem revolucionado diversas áreas da medicina, especialmente no planejamento cirúrgico. A criação de modelos cardíacos personalizados a partir de imagens de ressonância magnética (RM) ou tomografia computadorizada (TC) permite que cirurgiões visualizem e manipulem a anatomia específica de cada paciente antes da realização de procedimentos complexos. Este avanço tecnológico não apenas melhora a precisão cirúrgica, mas também aumenta a confiança dos médicos e a segurança dos pacientes. Os modelos impressos em 3D oferecem uma representação física e tátil do coração, permitindo que os cirurgiões pratiquem e planejem suas abordagens cirúrgicas. Isso é particularmente valioso em casos de anomalias cardíacas congênitas, onde a anatomia pode ser altamente variável. A capacidade de personalizar os modelos baseados nas características anatômicas individuais ajuda na identificação de potenciais complicações e na escolha das melhores técnicas cirúrgicas. Além disso, a impressão 3D facilita a comunicação entre a equipe médica e os pacientes. Os modelos físicos podem ser utilizados para explicar procedimentos complexos, proporcionando aos pacientes uma melhor compreensão de suas condições e do tratamento proposto. Isso pode resultar em uma maior satisfação e adesão ao tratamento. O uso de impressão 3D também tem implicações econômicas significativas. Embora a tecnologia inicial possa representar um investimento considerável, a redução de complicações cirúrgicas e a melhoria nos resultados clínicos podem levar a uma diminuição nos custos gerais de saúde. Com a evolução contínua das tecnologias de impressão e a redução dos custos de materiais, espera-se que a adoção de modelos cardíacos impressos em 3D se torne ainda mais comum nas práticas cirúrgicas. Em resumo, a impressão 3D de modelos cardíacos está se consolidando como uma ferramenta essencial no planejamento cirúrgico, promovendo uma abordagem mais precisa e personalizada, melhorando a comunicação com os pacientes e potencialmente resultando em melhores desfechos clínicos. A integração dessa tecnologia na prática médica representa um passo significativo em direção a cirurgias mais seguras e eficazes.

Palavras-chave: Impressão 3D. Anatomia cardíaca. Planejamento cirúrgico. Tecnologia médica. Simulação cirúrgica.

1. INTRODUÇÃO

O planejamento pré-operatório é importante para o sucesso cirúrgico, podendo reduzir os riscos e o tempo gasto na sala cirúrgica. Experiência prévia e exames de imagens são os pilares do planejamento pré-operatório padrão. Mas, a falta de preparo prático e capacidade de visualização, muitas vezes, deixam os cirurgiões mal equipados antes do procedimento. Modalidades comumente usadas para planejamento cirúrgico, como ressonância magnética (RM) e tomografia computadorizada (TC), são incapazes de retratar com precisão a complexidade das estruturas anatômicas, deixando os especialistas conceituarem reconstruções bidimensionais (2D) em três dimensões. As renderizações tridimensionais virtuais (3D) promoveram avanços na eficácia do planejamento pré-operatório, mas muitas vezes não conseguem representar totalmente a realidade da anatomia do paciente. Além disso, sua intangibilidade torna a simulação cirúrgica difícil, especialmente para cirurgias complexas^{1,2}.

Uma solução inovadora para o planejamento pré-operatório e suas limitações atuais é apresentada pela impressão 3D. Uma tecnologia em rápido desenvolvimento, a impressão 3D permite construir, camada por camada, modelos anatomicamente detalhados³. Ela tem uma infinidade de aplicações em ambientes clínicos, particularmente na criação de modelos específicos do paciente para planejamento cirúrgico. Uma revisão sistemática descobriu que 82% dos estudos sobre impressão 3D e planejamento pré-operatório observaram melhores resultados cirúrgicos quando modelos impressos em 3D foram utilizados no lugar do planejamento pré-operatório padrão. Mais de 50% dos estudos avaliados demonstraram uma redução no tempo da cirúrgico².

2. DEFINIÇÃO DE IMPRESSÃO 3D

A impressão tridimensional (3D) é baseada em tecnologia adicional em que camadas de materiais são gradualmente colocadas para criar objetos 3D. Objetos são criados por adição controlada de material, em vez de subtração. A tecnologia, que começou como um método usado para prototipagem rápida, foi patenteada por Charles Hull, em 1984, que descreveu sua invenção como um sistema para gerar objetos tridimensionais, criando um padrão transversal do objeto a ser formado em uma superfície selecionada de um meio fluido, capaz de alterar seu estado físico em resposta à estimulação sinérgica apropriada. Hull é considerado o inventor do método de estereolitografia (SLA), que é baseado na solidificação de camadas de resina fotopolímero⁴.

Historicamente, a impressão 3D foi desenvolvida para uso industrial e de engenharia. No início, se concentrou na prototipagem rápida, gerando modelos físicos de um componente ou sistema para fins de visualização. Uma

tecnologia desenvolvida para permitir a fabricação rápida de produtos complexos completos⁵. O campo da impressão 3D se encontra em rápida evolução na indústria médica, assim como na maioria dos setores. Ultimamente, até mesmo assimilada em muitas famílias, que a adquirem devido às opções de custo reduzido no mercado e a sua capacidade de impressão⁵.

Definida como a seleção de terapias apropriadas, com base no conteúdo genético do paciente ou outra análise molecular ou celular, a medicina personalizada é uma abordagem que hoje se desenvolve de forma rápida, a exemplo do tratamento. Impressão 3D e medicina personalizada, nesse caso, corresponde ao uso de imagens 3D para planejar e criar soluções baseadas na estrutura física de um tecido específico².

3. TECNOLOGIAS DE IMPRESSÃO 3D

Atualmente, existem diferentes métodos de classificação para as diversas modalidades de impressão. Uma maneira de classificar os métodos de impressão depende do material básico usado: sólido, líquido e pó. Há muita confusão entre os profissionais de saúde sobre as diferenças entre tecnologias para impressão 3D. A maioria, por exemplo, não sabe a diferença entre sinterização seletiva a laser, sinterização direta a laser de metal e fusão seletiva a laser, todas elas membros dos métodos baseados em pó. As diferenças, vantagens e desvantagens dos principais métodos de cada grupo, nesse caso, são^{6,7}:

- **Baseado em líquido** – esta categoria contém a forma mais antiga de prototipagem rápida, SLA. A estereolitografia é baseada em um laser ultravioleta que polimeriza resina fotocurável, solidificando áreas específicas em camadas em uma plataforma móvel, que desce conforme o processo avança para um recipiente de resina, assim camadas sucessivas de resina são curadas umas sobre as outras.
- **Base sólida** – um exemplo comum de modalidade de impressão de base sólida é a modelagem de deposição fundida (MDF), que se baseia na deposição contínua de material. Neste método, camadas são criadas pela deposição de um material termoplástico amolecido pelo calor. Este método é usado na maioria das impressoras econômicas de consumo.
- **Baseado em pó** – a sinterização seletiva a laser (SSL) é baseada em um leito de pó, no qual um laser de alta potência aquece as partículas de pó a um ponto em que elas podem se fundir no nível molecular, formando uma camada sólida. A bandeja então desce e uma nova camada é fundida sobre a anterior. A fusão seletiva a laser (FSL) é um pouco diferente. Quando o laser aquece o pó do material até um pouco abaixo do ponto de fusão, é considerado SSL, e quando aquece até um pouco acima do ponto de fusão, é conhecido como FSL. As diferenças estão, principalmente, na porosidade do material. Na SSL há alguma porosidade, que não existe na FSL. Por outro lado,

a FSL requer uma substância mais pura, enquanto a SSL ligas podem ser usadas. O termo 'sinterização direta a laser de metal' se refere ao mesmo processo que a FSL, mas inclui apenas ligas metálicas, enquanto a SSL usa uma variedade de materiais. Outra tecnologia com popularidade crescente é a fusão por feixe de elétrons (FFE). É semelhante à FSL, sendo a diferença o uso de um feixe de elétrons em vez de laser.

É importante definir qual é o objetivo da impressão. Para imprimir modelos para permitir a pré-adaptação de placas de fixação, apresentar achados ou planejamento pré-operatório da cirurgia, pode-se usar SLA ou MDF. Ao imprimir implantes, a SSL geralmente mais indicada. Técnicas comuns de esterilização para objetos usados intraoperatoriamente ou para implantação incluem esterilização por alta temperatura, química ou radiação⁸. É importante lembrar que muitos materiais usados para criar guias cirúrgicos são sensíveis ao calor, devido ao seu baixo ponto de fusão e, portanto, requerem protocolos especiais de esterilização, como óxido de etileno⁸⁻¹⁰.

Em contraste com SLA e MDF, que muitas vezes requerem estruturas de suporte para imprimir saliências em objetos, a SSL não precisa de suportes, pois o pó circundante suporta as partes não conectadas. Isso permite a impressão de geometrias anteriormente impossíveis. Na SLA e MDF, os suportes são essenciais, devido ao tempo necessário para o material termoplástico endurecer e, portanto, para a ligação das camadas¹¹.

4. FUNDAMENTOS DA IMPRESSÃO 3D

Para facilitar o uso da impressão 3D em ambientes clínicos, é importante que os médicos se familiarizem com as tecnologias, materiais e técnicas por trás desse processo. A metodologia da impressão 3D difere com o resultado desejado, e certos métodos são mais adequados para recriar certas anatomias. A seleção adequada de técnica e materiais é necessária, para criar um modelo preciso para uso clínico. Portanto, é importante que os médicos estabeleçam uma compreensão holística dos aspectos técnicos da impressão 3D¹.

Conforme mencionado, a técnica de impressão 3D – também conhecida como manufatura aditiva ou prototipagem rápida – foi originalmente pioneira na década de 1980, para fins industriais e de engenharia¹. À medida que suas tecnologias continuam a avançar, a impressão 3D está sendo cada vez mais aplicada a ambientes médicos. Ela permite a conversão de imagens médicas 2D em uma construção impressa em 3D. Durante o processo de impressão, as impressoras 3D leem modelos digitais como peças limitadas por superfícies e espaço fechado¹¹.

Portanto, as imagens médicas devem ser convertidas em formatos de arquivo 3D compatíveis, por exemplo, arquivos de estereolitografia (STL), que definem superfícies como uma série de triângulos ou facetas. Para converter imagens, como TC e RM no formato STL, as anatomias exibidas

devem ser segmentadas corretamente por tecido e patologia. Somente após essa segmentação um modelo 3D pode ser criado e impresso. Portanto, o processo de criação de modelos médicos impressos em 3D pode ser dividido em três etapas¹¹:

1. Aquisição de imagens, onde são obtidas imagens médicas do paciente;
2. Segmentação e pós-processamento de imagens, onde imagens 2D são convertidas em um arquivo 3D compatível;
3. A impressão 3D, onde este modelo digital 3D é impresso em uma estrutura física.

4.1 Aquisição de imagem

A precisão dos modelos 3D depende da qualidade da imagem médica usada para criá-los¹². A aquisição de imagens de alta qualidade é um pré-requisito para modelos 3D precisos. Alguns padrões técnicos sobre qualidade de imagem foram estabelecidos, como as diretrizes da European Society of Urogenital Radiology (ESUR), de 2012, sobre aquisição de RM da próstata, que foram criadas devido à necessidade da RM de alta qualidade nesse cenário¹³. Além disso, o Radiological Society of North America Special Interest Group on 3D Printing (RSNA 3D Printing SIG) publicou diretrizes gerais sobre aquisição de imagens para impressão 3D¹⁴. Porém, grandes diferenças na qualidade da imagem permanecem entre as instituições, resultando em modelos com sensibilidade e especificidade abaixo do ideal¹².

Qualquer imagem volumétrica que diferencie os vários tecidos pode ser usada para gerar um modelo 3D. No entanto, a TC é o método de imagem mais comum para modelos, devido à sua alta relação sinal-ruído (SNR), contraste razoável de tecido mole e excelente resolução espacial. Em alguns casos, várias modalidades são usadas para capturar diferentes aspectos da anatomia que está sendo modelada¹¹. Ajustar o processo de imagem para aumentar a SNR e a resolução espacial é crítico e requer considerações específicas por modalidade. Pequenos ajustes, por exemplo, definir a espessura do corte menor que a colimação em TC e, assim, causar sobreposição, podem melhorar muito os resultados da modelagem¹⁴.

Independentemente do tipo de imagem, é importante também considerar o propósito do modelo que está sendo criado. Idealmente, os elementos de volume (voxels) em dados de TC devem ser isotrópicos, ou seja, as dimensões do voxel devem ser idênticas em três planos. As dimensões nos planos x e y da varredura são definidas pelo tamanho do detector na TC, enquanto a dimensão do plano z, conhecida como espessura do corte, é mais facilmente ajustável¹¹.

O tamanho ideal do voxel isotrópico é importante para gerar um modelo de qualidade. Se o tamanho do voxel das imagens adquiridas for muito espesso, o modelo será impreciso e se for muito fino, o modelo exigirá exposição desnecessária do paciente à radiação, além de tempo considerável de segmentação e pós-processamento. Geralmente, os voxels

devem estar entre 0,25 mm e 1,25 mm. Mas, o tamanho ideal varia de acordo com a patologia de interesse. Por exemplo, reconstruir um assoalho orbital exigirá voxels mais finos do que o tecido cardíaco. Por isso, os médicos devem ter em mente a anatomia de interesse ao estabelecer protocolos de aquisição de imagens¹¹.

4.2 Segmentação e pós-processamento de imagens

Após sua aquisição, as imagens médicas são armazenadas como arquivos Digital Imaging and Communications in Medicine (DICOM). Para gerar um arquivo 3D compatível com impressoras, as imagens DICOM podem ser manipuladas usando pacotes de software de segmentação e pós-processamento, como MeVisLab (Mevis Medical Solutions, Bremen, Alemanha) ou Mimics (Materialise, Leuven, Bélgica). Esses softwares permitem a segmentação e o isolamento de estruturas anatômicas selecionadas usando técnicas automáticas, semiautomáticas e manuais, com a patologia de interesse ditando quais técnicas são usadas^{12,15}.

Métodos como limiarização podem ser suficientes para isolar características esqueléticas em uma TC, devido às características de alta atenuação vistas em estruturas ósseas. Porém, muitas vezes é necessária a manipulação adicional para segmentar tecidos moles. Podem se formar buracos no modelo final decorrentes da intensidade de sinal heterogênea e baixa de várias patologias e limiarização imprecisa. Artefatos de estrias e endurecimento de feixes de ar, implantes de metal, bobinas de embolização ou sangue de alta densidade são desafios para a modelagem 3D¹¹.

Nos casos em que esses artefatos não podem ser corrigidos durante a aquisição da imagem, técnicas de segmentação adicionais devem ser implementadas. Por exemplo, o crescimento de regiões é uma ferramenta útil para segmentação automatizada, permitindo que o usuário confirme se os voxels selecionados são realmente categorizados dentro da parte segmentada. Isso reduz a quantidade de manipulação manual ou escultura necessária nos estágios posteriores da segmentação¹¹.

A maioria dos pacotes de software cria automaticamente um arquivo STL 3D após a segmentação das imagens DICOM individuais ser concluída. Este arquivo é gerado por algoritmos complexos, como a interpolação, que combina as regiões segmentadas de interesse em um modelo 3D. Com os arquivos STL, os usuários podem definir o número de triângulos que compõem cada superfície. Semelhante ao tamanho do voxel, é importante considerar a anatomia do modelo. Um número inadequado de triângulos ou facetas resultará em um modelo anatomicamente impreciso. Mas, dependendo do tipo de modelo, ultrapassar um número limite de triângulos não beneficiará a precisão, aumentará o tempo de pós-processamento e poderá resultar em uma superfície áspera e irregular. Modelos altamente vascularizados terão um limite máximo de facetas mais alto do que uma morfologia mais simples¹¹.

Apesar de ser compatível com impressoras 3D, o arquivo STL 3D gerado frequentemente requer alterações antes de estar pronto para ser impresso¹⁶. Erros no processo de segmentação podem levar a defeitos no modelo 3D, como furos entre facetas ou normais invertidas, onde a superfície interna e externa do modelo é invertida. Uma causa comum de erros em arquivos STL consiste na definição de uma superfície, que requer que qualquer superfície deve encerrar um espaço. Por isso, regiões abertas de interesse não podem ser renderizadas neste formato e os usuários devem editar manualmente o arquivo STL, usando software de design auxiliado por computador (CAD), a fim de fechar a área de interesse e, assim, torná-la múltipla¹¹.

A criação de componentes adicionais também pode ser necessária para estabilizar o modelo 3D uma vez impresso. Essas peças podem ser criadas usando software CAD¹⁶. Essas técnicas podem exigir experiência para serem implementadas corretamente, sem alterar a precisão anatômica do próprio modelo¹¹. O RSNA 3D Printing SIG sugere que os médicos documentem cuidadosamente as alterações feitas durante o pós-processamento, categorizando essas alterações em mudanças clinicamente relevantes e clinicamente irrelevantes, para garantir total clareza durante o processo de modelagem 3D¹⁴.

4.3 Impressão 3D

As impressoras 3D usam informações do arquivo STL para dividir o modelo em seções transversais sucessivas, depositar regiões selecionadas de interesse dentro de cada camada e fundi-las em uma estrutura física¹¹. O RSNA 3D Printing SIG recomenda que cada anatomia seja modelada em pelo menos três camadas separadas. Por exemplo, se a menor patologia que os médicos estão interessados for uma lesão de 3 mm de largura, a espessura da camada deve ser de 1 mm no máximo (embora de preferência muito menos). Além disso, a espessura ideal da camada variará dependendo da precisão necessária do modelo¹⁴.

Conforme mencionado anteriormente, existem vários tipos de tecnologias de impressão 3D, a maioria das quais são sólidas, líquidas ou em pó¹⁷. Ao selecionar qual técnica de impressão 3D usar para um modelo anatômico, é importante considerar fatores como disponibilidade, tempo de impressão, custo e propósito do modelo. As cinco tecnologias mais aceitas e comumente usadas na área médica atualmente são estereolitografia, jato de ligante, jato de material, extrusão de material e fusão em leito de pó. Mais do que o método de impressão, destacados nas três principais técnicas de impressão 3D, as descrições abaixo relatam em quais casos elas são mais indicadas^{11,16,18-20}:

4.3.1 Estereolitografia

Estereolitografia (SLA), também conhecida como processamento digital de luz ou fotopolimerização em cuba, é uma das formas mais antigas

de impressão 3D, sendo frequentemente usada na criação de modelos anatômicos para planejamento pré-operatório. Camadas de resina líquida fotossensível são expostas uma após a outra a uma fonte de luz de alta intensidade, com cada camada solidificando sobre a anterior, até que todo o modelo seja criado. Solidificado, o modelo é deixado em uma câmara ultravioleta para uma cura final. A SLA é mais comumente usada para modelar estruturas ósseas, devido à aparência branca transparente a opaca de seus materiais fotopolímeros. Essa aparência é vantajosa para visualizar anatomias internas – dentes, nervos, tumores – e permite o escurecimento seletivo pela superexposição do material à luz. Mas, etapas extras, como lixamento, remoção manual de estruturas de suporte, aplicação de selante ultravioleta e enxágue em uma solução de limpeza podem aumentar o custo e o tempo para produzir modelos usando este método. Além disso, a necessidade de material fotossensível resulta numa gama limitada de materiais para impressão.

4.3.2 Jateamento de ligante

O jato de ligante (BJG) funciona pulverizando um agente de ligação líquido sobre um leito de material em pó – principalmente ligas metálicas ou cerâmicas. Após o endurecimento de uma camada, um novo leito de pó é depositado e o processo começa novamente, criando assim camada sobre camada até que o modelo final esteja completo. O BJB tem várias vantagens. Durante o processo de impressão 3D, não há necessidade de suportes adicionais, devido ao leito de pó, que atua como um suporte em si. Além disso, esse processo é normalmente usado para criar modelos coloridos, dada sua gama de materiais coloridos e baratos. A infiltração de modelos BJB usando um elastômero pode produzir construções deformáveis. Porém, a atual indisponibilidade de materiais translúcidos dificulta a visualização de estruturas internas. Os modelos são menos estáveis e duráveis do que aqueles criados por outras tecnologias. O BJB também requer um pós-processamento extenso (sinterização, despulverização, infiltração etc.), aumentando muito o tempo necessário para imprimir.

4.3.3 Jateamento de material

O jato de material (JM), também conhecido como impressão polyjet ou multijet, é semelhante ao BJB. Esta técnica usa jatos para pulverizar um polímero líquido fotossensível em uma bandeja e, em seguida, expõe a camada à luz ultravioleta para cura. Cada camada é curada uma sobre a outra, até que o modelo esteja completo. Os suportes podem ser criados a partir de uma substância semelhante a um gel e são facilmente removidos com uma solução de sabão após a conclusão da impressão. Além disso, os materiais usados são versáteis e estão disponíveis em uma variedade de cores, permitindo modelos anatômicos personalizados e detalhados. Os materiais podem ser misturados para alterar suas propriedades físicas, o que foi notado como particularmente útil para se assemelhar à pele e em

aplicações ortodônticas. Porém, é importante observar as datas de validade desses polímeros fotossensíveis, pois a maioria das impressoras não permite seu uso após a expiração.

4.3.4 Extrusão de materiais

Métodos de extrusão de material, como modelagem por deposição fundida (MDF), são a forma mais comumente usada de impressão 3D, devido ao seu baixo custo e facilidade de uso. A extrusão de material funciona pela extrusão de materiais aquecidos (plástico, metal, etc.) camada após camada em uma bandeja. À medida que o material esfria, ele se funde e endurece com o restante do modelo. Este processo é menos usado na área médica em comparação a outras indústrias devido à baixa qualidade e resolução de seus modelos. Mas, esta técnica pode ser útil em casos em que um modelo rápido, barato e menos detalhado é necessário.

4.3.5 Fusão em leito de pó

A fusão em leito de pó inclui tecnologias populares como sinterização seletiva a laser (SSL) e fusão seletiva a laser (FSL). Essas técnicas utilizam lasers de alta potência para fundir partículas de material em uma camada uniforme. Depois disso, um novo pó é depositado sobre essa camada e o processo de fusão se repete, unindo partículas individuais em camadas sucessivas. A fusão em leito de pó é comumente usada para criar implantes médicos, devido à durabilidade dos modelos. Além disso, permite a criação de morfologias mais complexas (por exemplo, treliças), que outros processos podem ter dificuldade em imprimir. O pós-processamento depende dos materiais usados para criar o modelo 3D. Por exemplo, metais podem exigir acabamento extensivo usando tecnologia de fresagem de nível industrial.

5. APLICAÇÕES CLÍNICAS DA IMPRESSÃO 3D EM CIRURGIAS

Atualmente, a maioria dos departamentos cirúrgicos já tentou usar a impressão 3D de uma forma ou de outra, começando com recursos visuais e táteis para pré-planejamento de cirurgias até chegar ao planejamento virtual completo da cirurgia e guias cirúrgicos personalizados, assim como implantes específicos para o paciente (PSI). Muitas aplicações da impressão 3D em cirurgia se concentram nessas três categorias: modelos cirúrgicos 3D, guias cirúrgicos e implantes. Enquanto modelos e guias podem ser impressos usando SLA e MDF, implantes geralmente são impressos usando SSL, FSL ou EBM. Existem relatos na literatura descrevendo o uso de todas as três categorias em cirurgia^{15,17}.

Imprimir modelos anatômicos em tamanho real pode beneficiar em vários aspectos, incluindo a educação de jovens cirurgiões em modelos que permitem a inspeção tátil e 3D dos tecidos. Os modelos também podem ser usados para realizar cirurgias simuladas, melhorando assim a previsão dos resultados. Esses modelos também podem ser usados para adaptação pré-

cirúrgica da instrumentação, reduzindo assim o tempo de operação e alcançando compatibilidade superior^{1,3}.

Modelos impressos tridimensionais mostraram-se superiores no planejamento pré-operatório em comparação com imagens 3D²¹. Essas aplicações foram usadas em muitos campos, como cirurgia vascular para impressão de modelos aórticos; em reparo endovascular de aneurisma para selecionar o dispositivo adequado; em cirurgia cardíaca para planejamento pré-cirúrgico de ressecções de tumores e reparo de defeitos congênitos; em neurocirurgia para treinamento de navegação; e em cirurgia ortopédica para planejamento de ressecção de tumores e tratamento de lesões traumáticas²²⁻²⁸.

6. APLICAÇÕES CLÍNICAS DE MODELOS IMPRESSOS EM 3D NA CARDIOLOGIA

As aplicações clínicas do uso de modelos impressos em 3D em doenças cardiovasculares se manifestam em quatro áreas: auxílio ao planejamento pré-cirúrgico de procedimentos complexos de cirurgia cardíaca, simulação de procedimentos de radiologia cirúrgica ou intervencionista para residentes ou estagiários médicos, melhoria da comunicação médico-paciente e desenvolvimento de protocolos de TC ideais para redução da dose de radiação².

6.1 Educação do paciente e da família

Uma aplicação importante da impressão 3D é na educação de pacientes e familiares. Embora essa aplicação seja menos relatada na literatura, seu uso pode complementar a comunicação entre profissionais e pacientes e suas famílias e potencialmente ajudá-los a compreender os processos da doença e conceituar o reparo pretendido. Embora a maioria das descrições de seu uso sejam hipotéticas, Biglino et al²⁹ relataram seu uso em mais de 100 pacientes congênitos. Tanto os profissionais quanto os familiares dos pacientes consideraram os modelos 3D foram muito úteis para facilitar a discussão, mas os autores não conseguiram demonstrar uma melhora no conhecimento dos pais após a visita.

Outro grupo usou modelos 3D durante discussões com 11 famílias antes da intervenção cardíaca congênita. Os familiares completaram pesquisas após sua visita e todas as famílias relataram que os modelos foram muito úteis para melhorar a compreensão da anatomia. Embora esses estudos sejam prejudicados pela falta de objetividade e pela falta de um grupo de controle, o tema justifica uma investigação mais aprofundada sobre os benefícios potenciais dos modelos 3D na educação de pacientes e suas famílias³⁰.

6.2 Treinamento

Outra aplicação promissora dessa tecnologia é no treinamento cirúrgico cardíaco, especialmente em procedimentos intracardíacos

especializados, como miectomias septais. Uma miectomia septal é um procedimento com anatomia intracardíaca 3D complexa, com uma margem de erro muito pequena. O acesso para realizar uma miectomia septal, geralmente através da válvula aórtica, fornece visualização limitada a qualquer pessoa que não seja o operador primário, tornando muito difícil de ensinar. Além disso, não se pode esperar obter resultados ótimos com uma exposição de baixo volume. Por isso, a miectomia septal é ideal para usar modelos 3D específicos do paciente para que estagiários e cirurgiões passem por sua curva de aprendizado em um ambiente seguro e de baixo risco³¹.

Em um estudo de Hermesen et al^{31,32}, um modelo de cardiomiopatia hipertrófica foi desenvolvido e validado. Dois pacientes com cardiomiopatia hipertrófica foram programados para miectomia septal e, antes da cirurgia, o cirurgião realizou uma miectomia em um modelo 3D de cada paciente em uma experiência operatória simulada³². Indo um passo além, eles desenvolveram um exercício de treinamento onde um currículo foi desenvolvido para os estagiários e espécimes de miectomia septal simulada foram comparados entre cirurgiões assistentes e estagiários. Os residentes foram capazes de atingir melhora objetiva e subjetiva significativa da técnica ao longo de vários modelos 3D e de obter miectomias comparáveis às dos cirurgiões assistentes³¹.

Esta forma particular de treinamento, onde o residente é capaz de comparar diretamente seus resultados com os de cirurgiões assistentes em modelos 3D idênticos de um paciente real, é uma das aplicações mais promissoras da impressão 3D. Em um procedimento intracardíaco complexo, como uma miectomia septal, em que a margem de erro é extremamente pequena, os modelos 3D permitem uma prática específica para o paciente, com a capacidade de avaliar imediatamente a adequação do desempenho do residente³³.

Outras aplicações da impressão 3D para treinamento técnico cirúrgico são limitadas a relatos de casos, sendo a maioria centrada em cirurgia cardíaca congênita³³. Mas, em estudo, Yoo e colegas³⁴ usaram modelos 3D impressos flexíveis de várias condições cardíacas congênitas para conduzir treinamento cirúrgico prático. Nele, 81 cirurgiões ou estagiários realizaram os procedimentos cirúrgicos simulados e todos os entrevistados acharam o curso útil para suas habilidades cirúrgicas. Todos os entrevistados também destacaram que os modelos mostraram os achados patológicos necessários, mas as fraquezas estavam relacionadas à falta de realismo do material dos modelos impressos.

6.3 Planejamento pré-cirúrgico de procedimentos cardíacos ou cardiovasculares complexos

A aplicação de modelos impressos em 3D no planejamento pré-cirúrgico de procedimentos cardíacos ou cardiovasculares complexos representa as aplicações mais comuns, e isso é mostrado em um artigo de revisão com quase 50% das aplicações na avaliação do valor clínico de

modelos impressos em 3D no planejamento pré-cirúrgico ou simulação de procedimentos cardiovasculares^{35,36}. O estudo multicêntrico de Valverde et al³⁷ é um relatório reconhecido, envolvendo 10 centros internacionais com a inclusão de 40 casos complexos de doença cardíaca congênita (DCC). Em quase metade dos casos (47,5%), a decisão cirúrgica foi alterada com o uso de modelos cardíacos impressos em 3D, enquanto em 28 casos convencionalmente considerados para cirurgia, a abordagem cirúrgica foi modificada em 15 casos (53,6%), após avaliação dos modelos impressos em 3D.

Três estudos de centro único documentaram seus três e oito anos de experiência no uso de modelos impressos em 3D em cirurgias de DCC com a criação de mais de 100 modelos. Gomez-Ciriza et al³⁸ desenvolveram 138 modelos impressos em 3D de valor acessível –um custo médio por modelo de 85,7 euros – e apresentaram descobertas semelhantes às de Valverde et al³⁷, com 47,5% do planejamento cirúrgico modificado com o uso de modelos impressos em 3D quando comparado ao plano cirúrgico original. Esses modelos impressos em 3D também foram classificados como úteis para a comunicação com pacientes e familiares, quando avaliados por cirurgiões cardíacos e cardiologistas pediátricos.

Ryan et al³⁹ relataram seus três anos de experiência com a geração de 164 modelos 3D para vários propósitos. Quando comparados ao planejamento pré-procedimental padrão de atendimento, os modelos impressos em 3D reduziram o tempo de operação, a mortalidade em 30 dias e a taxa de readmissão, embora isso não tenha atingido significância estatística. No estudo de Ghosh et al⁴⁰ foram revisados o crescimento e o desenvolvimento do uso de mais de 100 modelos impressos em 3D em sua prática ao longo de um período de 3 anos, com 96 dos modelos usados para planejamento operatório de casos de DCC. Sua experiência mostra que a impressão 3D pode ser incorporada ao planejamento pré-procedimental de DCC em um centro clínico pediátrico.

Outros estudos baseados em séries de casos ou relatos de casos de uma experiência de centro único mostraram de forma consistente que modelos impressos em 3D auxiliaram no planejamento pré-cirúrgico e simulação de DCC e cardiomiopatia. Russo et al⁴¹, por exemplo, aplicaram modelos impressos em 3D de estenose aórtica para simular a substituição da válvula aórtica transcater (TAVR) e prever o risco de desenvolver obstrução da artéria coronária ou complicações. Os resultados da simulação de modelos impressos em 3D correlacionaram-se bem com os resultados clínicos e, por isso, podem ser usados para planejar procedimentos de TAVR, visando reduzir riscos ou complicações potenciais.

Lau et al⁴² compararam ainda no valor clínico de modelos impressos em 3D e da realidade virtual no planejamento pré-operatório e educação de DCC. Tanto a realidade virtual quanto os modelos impressos em 3D foram considerados úteis para entender condições complexas de DCC e planejamento pré-operatório quando comparados com as visualizações 2D

ou 3D padrão, embora a realidade virtual tenha pontuado mais alto do que os modelos impressos em 3D sem diferença significativa. Descobertas semelhantes foram relatadas por Chen et al⁴³ com realidade virtual e realidade mista usando Hologolens melhoraram a compreensão da anatomia intracardiaca quando comparados aos modelos impressos em 3D. Isso destaca o valor potencial do uso de realidade virtual/ realidade mista no planejamento pré-cirúrgico de doenças cardiovasculares (DCV) quando uma instalação de impressão 3D não está disponível ou usando uma combinação de ambos os métodos⁴⁴.

6.4 Simulação de procedimentos cirúrgicos ou intervencionistas

Uma das aplicações comuns da impressão 3D está na orientação da seleção do dispositivo oclisor do apêndice atrial esquerdo (AAE), para melhorar os resultados do tratamento e reduzir potenciais complicações associadas aos procedimentos de oclusão do AAE. Estudos randomizados controlados (RCT), caso-controle e transversais identificaram vantagens significativas dos procedimentos guiados por impressão 3D sobre os métodos tradicionais baseados em imagens (TC, ecocardiografia ou angiografia intraoperatória), com descobertas importantes, incluindo: boa concordância entre os tamanhos baseados em modelos impressos em 3D e os tamanhos dos dispositivos oclusores implantados; tempo de procedimento reduzido sem grandes eventos adversos ou mortalidade; e redução da exposição à radiação para os pacientes quando comparado ao grupo de controle sem modelos impressos em 3D^{45,48}. Aparentemente, o valor clínico dos modelos impressos em 3D depende do tipo de dispositivos oclusores, pois a correlação entre os modelos impressos em 3D e o tamanho do dispositivo inserido foi diferente para diferentes oclusores. Esse dado deve ser considerado durante a escolha de diferentes dispositivos no planejamento do tratamento do AAE⁴⁹.

Outra aplicação comum da impressão 3D é a simulação de procedimentos cardíacos ou cardiovasculares, especialmente, procedimentos de cardiologia intervencionista ou radiologia, para treinar cirurgiões ou estagiários para realizar procedimentos complexos ou desafiadores. O uso de modelos vasculares impressos em 3D personalizados visa aumentar a confiança e as habilidades cirúrgicas dos cirurgiões antes de operar pacientes reais⁵⁰⁻⁵².

O reparo endovascular de aneurisma (EVAR) é um procedimento amplamente utilizado e menos invasivo para tratar dissecação aórtica e aneurisma, e o uso de modelos impressos em 3D na simulação de procedimentos EVAR reduziu de forma significativa o tempo de fluoroscopia, o tempo do procedimento, o meio de contraste e o tempo de canulação, quando comparados ao grupo de controle usando a abordagem de treinamento padrão⁵³⁻⁵⁴. Resultados semelhantes também foram relatados por um estudo sobre o uso de modelos de DCC impressos em 3D em um

programa de treinamento prático para simular procedimentos de cardiologia intervencionista⁵⁵.

Os materiais de impressão têm impacto no desempenho do usuário ao realizar uma simulação de procedimentos intervencionistas, pois os modelos 3D impressos com materiais macios e elásticos permitem que o usuário adquira uma experiência tátil semelhante ao tecido vascular humano. Isso é especialmente importante para estruturas como vasos e válvulas cardíacas, conforme destacado em alguns estudos⁵⁶. Os desenvolvimentos atuais em tecnologias de impressão 3D e materiais de impressão permitiram atingir esse objetivo com a seleção de materiais apropriados para replicar as propriedades do tecido cardiovascular humano⁵⁷.

Rynio et al⁵⁸ testaram o efeito da esterilização em modelos aórticos impressos em 3D, que são usados em enxertos de stent aórtico. Eles escolheram um caso complexo de dissecção do arco aórtico e imprimiram 11 modelos com o uso de seis materiais comuns. A esterilização foi realizada sob três métodos e temperaturas diferentes para determinar a mudança da geometria e das dimensões do modelo impresso em 3D. Este estudo apresentou descobertas importantes sobre a relação entre materiais de impressão 3D e métodos de esterilização.

6.5 Planejamento operacional

Apesar da aplicação promissora de modelos 3D para o treinamento de miectomia septal em cirurgia cardíaca em adultos, poucos outros grupos relataram seu uso e se concentraram principalmente no planejamento operatório. A capacidade de visualizar a anatomia 3D específica do paciente em um ambiente de baixo risco sem limite de tempo é uma aplicação muito interessante dessa tecnologia. Houve uma variedade de procedimentos diferentes para os quais os cirurgiões exploraram a impressão 3D para o planejamento operatório, incluindo miectomia septal, intervenções na válvula mitral, substituição da válvula aórtica transcater (TAVR), colocação de dispositivo de assistência ventricular e reparos congênitos complexos⁵⁹⁻⁶¹.

6.6 Substituição da válvula aórtica por cateter

No TAVR, o planejamento pré-procedimental é de importância crítica. Pequenos detalhes como o formato e as dimensões do anel aórtico e da raiz aórtica, localizações dos óstios coronários e distribuição dos depósitos de cálcio no fluxo de saída do ventrículo esquerdo, folhetos e anel da válvula aórtica e aorta ascendente podem levar a modificações tanto do plano de procedimento quanto da abordagem cirúrgica. Vários grupos exploraram o uso da impressão 3D para TAVR, mas a maior parte da experiência está em avaliações retrospectivas e modelos experimentais explorando vazamento paravalvar⁶²⁻⁶⁴.

Com técnicas de imagem pré-operatórias consideráveis, incluindo reconstruções virtuais em 3D, os procedimentos TAVR mais rotineiros provavelmente não se beneficiarão da impressão 3D. No entanto,

procedimentos complexos, como procedimentos valve-in-valve, podem se beneficiar da impressão 3D para planejamento e execução. Embora o número de relatos de casos ainda seja limitado, o uso da impressão 3D nesses cenários pode auxiliar na previsão de riscos, como oclusão coronária, ao mesmo tempo em que ajuda no planejamento preventivo⁶⁵⁻⁶⁷.

6.7 Dispositivos de assistência ventricular

O posicionamento da cânula de entrada é relevante para a aplicação de um dispositivo de assistência ventricular. Alguns relatos de casos indicam que a impressão 3D facilita o planejamento operatório para implantação do dispositivo. A maioria das aplicações corresponde a pacientes adultos com anatomia complexa, como pacientes com DCC ou pacientes com refazer complexo. Nestes casos, um modelo 3D específico do paciente é impresso e então aberto para simular a posição da cânula de entrada antes da operação. Com a população de adultos com DCC definida para aumentar ao longo do tempo, a impressão 3D pode ser uma ferramenta valiosa ao considerar terapias avançadas para insuficiência cardíaca nestes pacientes^{68,69}.

6.8 Cirurgia cardíaca congênita

O uso mais consistente da impressão 3D para treinar e planejar operações intracardíacas vem da cirurgia cardíaca congênita. Essa população abrange uma ampla gama de patologias com anatomia muito complexa e específica, com margem de erro frequentemente muito pequena. Essas características tornam esses pacientes ideais para maximizar o potencial da impressão 3D. A tomada de decisão precoce na cirurgia cardíaca congênita relacionada ao tratamento de várias malformações congênitas se concentra na capacidade de criar um reparo biventricular durável. Quando a anatomia é muito complexa ou difícil para um reparo biventricular, os pacientes são iniciados em um caminho de palição de ventrículo único. Quando alguém toma essas decisões difíceis, pequenos detalhes anatômicos que são diversos dentro do mesmo grupo de diagnóstico podem alterar a decisão. Vários grupos exploraram o uso da impressão 3D para ajudar a tomar essas decisões complexas, bem como auxiliar no reparo^{70,71}.

Hoashi et al⁷⁰ usaram 20 modelos 3D específicos para revisar a anatomia e planejar reparos biventriculares ou ventriculares simples para pacientes com um ventrículo único funcional. Todas as operações foram realizadas por um jovem cirurgião que não tinha experiência com reparo biventricular complexo ou coração aberto neonatal. Antes de cada procedimento, o cirurgião foi capaz de dissecar o modelo 3D e planejar a operação antes de estar na sala de cirurgia. A equipe conseguiu obter reparo biventricular em todos, exceto quatro pacientes, sem registrar mortalidade operatória ou hospitalar.

Embora seja comum relatar o benefício do uso de modelos 3D pré-operatórios antes da cirurgia cardíaca congênita, há evidências limitadas de que a impressão 3D afeta a estratégia cirúrgica. Yang et al⁷¹, no

entanto, identificaram 40 pacientes nos quais o plano cirúrgico estava indeciso após uma reunião multidisciplinar, e esses pacientes foram submetidos à impressão 3D. Antes da impressão, os planos cirúrgicos foram estratificados em quatro categorias: corretivo, equivocadamente corretivo, equivocadamente paliativo ou paliativo. Após a impressão, os casos foram reavaliados e 27 deles tiveram suas estratégias modificadas para uma categoria mais confiante, 23 dos quais passaram de equivocadamente corretivo para corretivo. Em cinco desses casos, os planos cirúrgicos foram completamente alterados de uma estratégia paliativa para uma estratégia corretiva. Esta é a primeira evidência de que a impressão 3D tem um efeito na estratégia cirúrgica.

7. LIMITAÇÕES, BARREIRAS E DIREÇÕES FUTURAS

Nas últimas décadas, houve avanços significativos no uso da tecnologia de impressão 3D em DCVs, com relatórios mostrando grande potencial em aplicações clínicas, assim como educação médica e outras áreas. No entanto, existem algumas limitações e barreiras que precisam ser consideradas ao promover aplicações de impressão 3D em DCVs. Primeiro, apesar do aumento de relatórios na literatura, estudos robustos ainda precisam ser realizados, considerando que a maioria dos estudos atuais é baseada em séries de casos ou tamanhos de amostra relativamente pequenos. Além disso, estudos de acompanhamento dos resultados de médio a longo prazo de como os modelos impressos em 3D contribuem para a educação e a prática clínica são escassos^{53,72}.

Segundo, as melhorias tecnológicas permitiram a impressão de modelos cardíacos e vasculares realistas de alta precisão na representação anatômica e patológica, incluindo condições complexas como DCC. Porém, a maioria dos modelos impressos em 3D atuais são estáticos e não representam realmente a fisiologia circulatória cardiovascular real. Pesquisas precisam abordar essa limitação desenvolvendo modelos impressos em 3D mais realistas, com modelos impressos conectados a uma bomba de fluido com a simulação de sequências de pulso cardíaco, como mostrado em alguns estudos^{53,72}. Terceiro, o uso de materiais de impressão apropriados desempenha um papel importante, especialmente na simulação de procedimentos cardíacos ou intervencionistas. Clínicos e estudantes precisam ter uma sensação semelhante à realidade ao realizar simulações em modelos impressos em 3D para que possam ganhar confiança e habilidades necessárias para operar em pacientes reais. Isso já é possível com os materiais de impressão atuais^{52,57,73}.

As principais barreiras para implementar a tecnologia de impressão 3D na prática cardiovascular de rotina são os custos relativamente altos associados à impressão 3D – incluindo pós-processamento e segmentação de imagens – e o tempo de resposta lento. O uso da inteligência artificial, como aprendizado de máquina ou aprendizado profundo, podem aprimorar o processo de segmentação de imagens. Com impressoras disponíveis em

locais clínicos, o uso da tecnologia de impressão 3D na prática diária se tornará possível, e os médicos podem incorporar modelos impressos em 3D em seu diagnóstico e processo de tomada de decisão⁷⁴.

A bioimpressão é o futuro da tecnologia de impressão 3D em aplicações médicas, com progresso significativo feito na impressão de construções cardiovasculares, regeneração cardiovascular e farmacologia nas últimas décadas. Mesmo diante de resultados promissores, as tecnologias e materiais de impressão atuais limitam a aplicação da bioimpressão apenas a pequenas unidades de tecidos cardiovasculares funcionais. Ainda há muitos desafios a serem resolvidos antes que a impressão de órgãos completos, como um coração totalmente funcional, se torne possível⁷⁵.

REFERÊNCIAS

1. Tejo-Otero A, Buj-Corral I, Fenollosa-Artes F. 3D printing in medicine for preoperative surgical planning: a review. *Ann Biomed Eng*. 2020;48:536–55.
2. Tack P, Victor J, Gemmel P, Annemans L. 3D-printing techniques in a medical setting: a systematic literature review. *Biomed Eng Online*. 2016;15:115.
3. Martelli N, Serrano C, van den Brink H, Pineau J, Prognon P, Borget I, et al. Advantages and disadvantages of 3-dimensional printing in surgery: a systematic review. *Surgery*. 2016;159:1485–500.
4. Hull CW. Apparatus for production of three-dimensional objects by stereolithography: Google Patents; 1986 [citado em 2025 Mar 11]. Disponível em: <http://bit.ly/2O5GARX>.
5. Caulfield B, McHugh P, Lohfeld S. Dependence of mechanical properties of polyamide components on build parameters in the SLS process. *J Mater Process Technol*. 2007;182:477–88.
6. Petzold R, Zeilhofer HF, Kalender W. Rapid prototyping technology in medicine—basics and applications. *Comput Med Imaging Graph*. 1999;23:277–84.
7. Rosochowski A, Matuszak A. Rapid tooling: the state of the art. *J Mater Process Technol*. 2000;106:191–8.
8. Rutala WA, Weber DJ; Healthcare Infection Control Practices Advisory Committee (HICPAC). Guideline for disinfection and sterilization in healthcare facilities; 2008 [citado em 2025 Mar 11]. Disponível em: <http://bit.ly/2zZfVd5>.

9. Pruksakorn D, Chantarapanich N, Arpornchayanon O, Leerapun T, Sitthiseripratip K, Vatanapatimakul N. Rapid-prototype endoprosthesis for palliative reconstruction of an upper extremity after resection of bone metastasis. *Int J Comput Assist Radiol Surg*. 2015;10:34–50.
10. Smith PN, Palenik CJ, Blanchard SB. Microbial contamination and the sterilization/disinfection of surgical guides used in the placement of endosteal implants. *Int J Oral Maxillofac Implants*. 2011;26:274–81.
11. Mitsouras D, Liacouras P, Imanzadeh A, et al. Medical 3D printing for the radiologist. *Radiographics*. 2015;35:1965–88.
12. Ganguli A, Pagan-Diaz GJ, Grant L, Cvetkovic C, Bramlet M, Vozenilek J, et al. 3D printing for preoperative planning and surgical training: a review. *Biomed Microdevices*. 2018;20:65.
13. Giganti F, Allen C. Imaging quality and prostate MR: It is time to improve. *Br J Radiol*. 2021;94:20200934.
14. Chepelev L, Wake N, Ryan J, Althobaity W, Gupta A, Arribas E, et al. Radiological Society of North America (RSNA) 3D printing Special Interest Group (SIG): guidelines for medical 3D printing and appropriateness for clinical scenarios. *3D Print Med*. 2018;4:11.
15. Giannopoulos AA, Mitsouras D, Yoo SJ, Liu PP, Chatzizisis YS, Rybicki FJ. Applications of 3D printing in cardiovascular diseases. *Nat Rev Cardiol*. 2016;13:701–18.
16. Hangge P, Pershad Y, Witting AA, Albadawi H, Oklu R. Three-dimensional (3D) printing and its applications for aortic diseases. *Cardiovasc Diagn Ther*. 2018;8:S19–25.
17. Shilo D, Emodi O, Blanc O, Noy D, Rachmiel A. Printing the future-updates in 3D printing for surgical applications. *Rambam Maimonides Med J*. 2018;9.
18. Gokuldoss PK, Kolla S, Eckert J. Additive manufacturing processes: selective laser melting, electron beam melting and binder jetting-selection guidelines. *Materials*. 2017;10:672.
19. Revilla-Leon M, Ozcan M. Additive manufacturing technologies used for processing polymers: current status and potential application in prosthetic dentistry. *J Prosthodont*. 2019;28:146–58.
20. Gonzalez-Gutierrez J, Cano S, Schuschnigg S, Kukla C, Sapkota J, Holzer C. Additive manufacturing of metallic and ceramic components by the material

extrusion of highly-filled polymers: a review and future perspectives. *Materials*. 2018;11:840.

21. Zheng YX, Yu DF, Zhao JG, Wu YL, Zheng B. 3D printout models vs. 3D-rendered images: which is better for preoperative planning? *J Surg Educ*. 2016;73:518–23.

22. Håkansson A, Rantatalo M, Hansen T, Wanhainen A. Patient-specific biomodel of the whole aorta: the importance of calcified plaque removal. *Vasa*. 2011;40:453–9.

23. Tam MD, Laycock SD, Brown JR, Jakeways M. 3D printing of an aortic aneurysm to facilitate decision making and device selection for endovascular aneurysm repair in complex neck anatomy. *J Endovasc Ther*. 2013;20:863–7.

24. Farooqi KM, Gonzalez-Lengua C, Shenoy R, Sanz J, Nguyen K. Use of a three-dimensional printed cardiac model to assess suitability for biventricular repair. *World J Pediatr Congenit Heart Surg*. 2016;7:414–6.

25. Schmauss D, Gerber N, Sodian R. Three-dimensional printing of models for surgical planning in patients with primary cardiac tumors. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2013;145:1407–8.

26. Waran V, Pancharatnam D, Thambinayagam HC, et al. The utilization of cranial models created using rapid prototyping techniques in the development of models for navigation training. *J Neurol Surg A Cent Eur Neurosurg*. 2014;75:12–5.

27. Kacł GM, Zanetti M, Amgwerd M, et al. Rapid prototyping (stereolithography) in the management of intra-articular calcaneal fractures. *Eur Radiol*. 1997;7:187–91.

28. Tam MD, Laycock SD, Bell D, Chojnowski A. 3D printout of a DICOM file to aid surgical planning in a 6-year-old patient with a large scapular osteochondroma complicating congenital diaphyseal aclasia. *J Radiol Case Rep*. 2012;6:31–7.

29. Biglino G, Capelli C, Wray J, Schievano S, Leaver LK, Khambadkone S, et al. 3D-manufactured patient-specific models of congenital heart defects for communication in clinical practice: feasibility and acceptability. *BMJ Open*. 2015;5:e007165.

30. Anwar S, Singh GK, Miller J, Sharma M, Manning P, Billadello JJ, et al. 3D printing is a transformative technology in congenital heart disease. *JACC Basic Transl Sci.* 2018;3:294–312.
31. Hermsen JL, Burke TM, Seslar SP, Owens DS, Ripley BA, Mokadam NA, et al. Scan, plan, print, practice, perform: development and use of a patient-specific 3-dimensional printed model in adult cardiac surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2017;153:132–40.
32. Hermsen JL, Burke TM, Seslar SP, Owens DS, Ripley BA, Mokadam NA, et al. Scan, plan, print, practice, perform: development and use of a patient-specific 3-dimensional printed model in adult cardiac surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2017;153:132-40.
33. Miller JR, Singh GK, Woodard PK, Eghtesady P, Anwar S. 3D printing for preoperative planning and surgical simulation of ventricular assist device implantation in a failing systemic right ventricle. *J Cardiovasc Comput Tomogr.* 2020;14:e172-4.
34. Yoo SJ, Spray T, Austin EH III, Yun TJ, van Arsdell GS. Hands-on surgical training of congenital heart surgery using 3-dimensional print models. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2017;153:1530-40.
35. Illmann C, Ghadiry-Tavi R, Hosking M, Harris KC. Utility of 3D printed cardiac models in congenital heart disease: A scoping review. *Heart.* 2020;106(21):1631–7.
36. Bernhard B, Illi J, Gloecker M, Pilgrim T, Praz F, Windecker S, et al. Imaging-based, patient-specific three-dimensional printing to plan, train, and guide cardiovascular interventions: A systematic review and meta-analysis. *Heart Lung Circ.* 2022;31(8):1203–18.
37. Valverde I, Gomez-Ciriza G, Hussain T, Suarez-Mejias C, Velasco-Forte MN, Byrne N, et al. Three-dimensional printed models for surgical planning of complex congenital heart defects: An international multicenter study. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2017;52(6):1139–48.
38. Gomez-Ciriza G, Gomez-Cia T, Rivas-Gonzalez JA, Velasco Forte MN, Valverde I. Affordable three-dimensional printed heart models. *Front Cardiovasc Med.* 2021;8:642011.
39. Ryan J, Plasencia J, Richardson R, Velez D, Nigro JJ, Pophal S, et al. 3D printing for congenital heart disease: A single site's initial three-year experience. *3D Print Med.* 2018;4:10.

40. Ghosh RM, Jolley MA, Mascio CE, Chen JM, Fuller S, Rome JJ, et al. Clinical 3D modeling to guide pediatric cardiothoracic surgery and intervention using 3D printed anatomic models, computer-aided design, and virtual reality. *3D Print Med*. 2022;8:11.
41. Russo JJ, Yuen T, Tan J, Willson AB, Gurvitch R. Assessment of coronary artery obstruction risk during transcatheter aortic valve replacement utilizing 3D-printing. *Heart Lung Circ*. 2022;31(8):1134–43.
42. Lau I, Gupta A, Sun Z. Clinical value of virtual reality versus 3D printing in congenital heart disease. *Biomolecules*. 2021;11(6):884.
43. Chen J, Liufu R, Wen S, Qiu H, Liu X, Chen X, et al. Three-dimensional printing, virtual reality and mixed reality for pulmonary atresia: Early surgical outcomes evaluation. *Heart Lung Circ*. 2021;30(2):296–302.
44. Barteit S, Lanfermann L, Barnighausen T, Neuhaus F, Beiersmann C. Augmented reality, mixed and virtual reality-based head-mounted devices for medical education: Systematic review. *JMIR Serious Games*. 2021;9(3):e29080.
45. Fan Y, Yang F, Cheung SH, Chan AKY, Wang DD, Lam YY, et al. Device sizing guided by echocardiography-based three-dimensional printing is associated with superior outcome after percutaneous left atrial appendage occlusion. *J Am Soc Echocardiogr*. 2019;32(6):708–19.
46. Hell MH, Achenbach S, Yoo IS, Franke J, Blackutzik F, Roether J, et al. 3D printing for sizing left atrial appendage closure device: Head-to-head comparison with computed tomography and transesophageal echocardiography. *EuroIntervention*. 2017;13(10):1234–41.
47. Li H, Yao Q, Shen B, Shu M, Zhong L, Wang X, et al. Application of 3D printing technology to left atrial appendage occlusion. *Int J Cardiol*. 2017;231:258–63.
48. Conti M, Marconi S, Muscogiuri G, Guglielmo M, Baggiano A, Italiano G, et al. Left atrial appendage closure guided by 3D computed tomography printing technology: A case-control study. *J Cardiovasc Comput Tomogr*. 2019;13(6):336–9.
49. Goitein O, Fink N, Guettar V, Beinart R, Brodov Y, Konen E, et al. Printed MDCT 3D models for prediction of left atrial appendage (LAA) occluder device size: A feasibility study. *EuroIntervention*. 2017;13(9):e1076–9.
50. Kaufmann R, Zech CJ, Takes M, Brantner P, Thieringer F, Dentschmann M, et al. Vascular 3D printing with a novel biological tissue mimicking resin for

patient-specific procedure simulations in interventional radiology: A feasibility study. *J Digit Imaging*. 2022;35:9–20.

51. Sheu AY, et al. Custom 3-dimensional printed ultrasound-compatible vascular access models: Training medical students for vascular access. *J Vasc Interv Radiol*. 2019;30:922–7.

52. Goudie C, et al. The use of 3D printed vasculature for simulation-based medical education within interventional radiology. *Cureus*. 2019;11:e4381.

53. Kärkkäinen JM, et al. Simulation of endovascular aortic repair using 3D printed abdominal aortic aneurysm model and fluid pump. *Cardiovasc Intervent Radiol*. 2019;42:1627–34.

54. Bortman J, et al. Use of 3-dimensional printing to create patient-specific abdominal aortic aneurysm models for preoperative planning. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 2019;33:1442–6.

55. Brunner BS, et al. 3D-printed heart models for hands-on training in pediatric cardiology-the future of modern learning and teaching? *GMS J Med Educ*. 2022;39:Doc23.

56. Yoo SJ, Spray T, Austin EH, Yun TJ, van Arsdell GS. Hands-on surgical training of congenital heart surgery using 3-dimensional print models. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2017;153(6):15301–40.

57. Wu C, Squelch A, Sun Z. Investigation of three-dimensional printing materials for printing aorta model replicating type B aortic dissection. *Curr Med Imaging*. 2021;17(8):843–9.

58. Rynio P, Galant K, Wojcik L, Gryorcowicz B, Kazimierczak A, Falkowski P, et al. Effects of sterilization methods on different 3D printable materials for templates of physician-modified aortic stent grafts used in vascular surgery-A preliminary study. *Int J Mol Sci*. 2022;23(7):3539.

59. Hamatani Y, Amaki M, Kanzaki H, Yamashita K, Nakashima Y, Shibata A, et al. Contrast-enhanced computed tomography with myocardial three-dimensional printing can guide treatment in symptomatic hypertrophic obstructive cardiomyopathy. *ESC Heart Fail*. 2017;4(4):665–9.

60. Ma J, Liu J, Yuan H, Tang Y, Qiu H, Zhuang J, et al. Two-port thoracoscopic myectomy for hypertrophic cardiomyopathy with three-dimensional printing. *Ann Thorac Surg*. 2021;111(5):e165–8.

61. Veselka J, Adla T, Adlova R, Bartel T. Three-dimensional heart printing for planning of septal reduction therapy in patients with hypertrophic obstructive cardiomyopathy. *Int J Angiol*. 2018;27(3):165–6.
62. Fujita B, Kutting M, Seiffert M, Scholtz S, Egron S, Prashovikj E, et al. Calcium distribution patterns of the aortic valve as a risk factor for the need of permanent pacemaker implantation after transcatheter aortic valve implantation. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2016;17(12):1385–93.
63. Hosny A, Dilley JD, Kelil T, Mathur M, Dean MN, Weaver JC, et al. Pre-procedural fit-testing of TAVR valves using parametric modeling and 3D printing. *J Cardiovasc Comput Tomogr*. 2019;13(1):21–30.
64. Qian Z, Wang K, Liu S, Zhou X, Rajagopal V, Meduri C, et al. Quantitative prediction of paravalvular leak in transcatheter aortic valve replacement based on tissue-mimicking 3D printing. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2017;10(6):719–31.
65. Levin D, Mackensen GB, Reisman M, McCabe JM, Dvir D, Ripley B. 3D printing applications for transcatheter aortic valve replacement. *Curr Cardiol Rep*. 2020;22(3):23.
66. Basman C, Seetharam K, Pirelli L, Kliger CA. Transcatheter aortic valve-in-valve-in-valve implantation with three-dimensional printing guidance: a case report. *J Card Surg*. 2020;35(7):1676–80.
67. Spring AM, Pirelli L, Basman CL, Kliger CA. The importance of pre-operative imaging and 3-D printing in transcatheter tricuspid valve-in-valve replacement. *Cardiovasc Revasc Med*. 2020 Jul 28.
68. Barabas IJ, Hartyanszky I, Kocher A, Merkely B. A 3D printed exoskeleton facilitates HeartMate III inflow cannula position. *Interact Cardiovasc Thorac Surg*. 2019;29(4):644–6.
69. Farooqi KM, Saeed O, Zaidi A, Sanz J, Nielsen JC, Hsu DT, et al. 3D printing to guide ventricular assist device placement in adults with congenital heart disease and heart failure. *JACC Heart Fail*. 2016;4(4):301–11.
70. Hoashi T, Ichikawa H, Nakata T, Shimada M, Ozawa H, Higashida A, et al. Utility of a super-flexible three-dimensional printed heart model in congenital heart surgery. *Interact Cardiovasc Thorac Surg*. 2018;27(5):749–55.

71. Yang DH, Park SH, Kim N, Choi ES, Kwon BS, Park CS, et al. Incremental value of 3D printing in the preoperative planning of complex congenital heart disease surgery. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2020 Aug 16.
72. Sommer KN, Lyer V, Kumamaru KK, Rava RA, Ionita CN. Method to simulate distal flow resistance in coronary arteries in 3D printed patient-specific coronary models. *3D Print Med*. 2020;6(1):19.
73. Wu C, Squelch A, Sun Z. Assessment of optimization of computed tomography angiography protocols for follow-up type B aortic dissection patients by using a 3D-printed model. *J 3D Print Med*. 2022;6(2):117–27.
74. Barragan-Montero A, Javaid U, Valdes G, Nguyen D, Desbordes P, Macq B, et al. Artificial intelligence and machine learning for medical imaging: A technology review. *Phys Med*. 2021;83:242–56.
75. Cui H, Miao S, Esworthy T, Zhou X, Lee SJ, Liu C, et al. 3D bioprinting for cardiovascular regeneration and pharmacology. *Adv Drug Deliv Rev*. 2018;132:252–69.

CAPÍTULO 11

HIPERTENSÃO RESISTENTE: COMO SUPERAR OS DESAFIOS NO CONTROLE DA PRESSÃO

Jaime Oliveira Aguiar

RESUMO

A hipertensão resistente é definida como a pressão arterial que permanece acima dos valores-alvo apesar do uso de, pelo menos, três classes de medicamentos anti-hipertensivos, incluindo um diurético. Essa condição aumenta o risco cardiovascular e exige estratégias terapêuticas diferenciadas para otimizar o controle da pressão arterial. O manejo da hipertensão resistente inicia-se pela avaliação de fatores contribuintes, como adesão inadequada ao tratamento, ingestão excessiva de sódio, uso de substâncias hipertensivas (anti-inflamatórios, descongestionantes, álcool, entre outros) e a presença de hipertensão secundária, especialmente hiperaldosteronismo primário, apneia obstrutiva do sono e doença renal crônica. A terapia farmacológica para hipertensão resistente deve incluir a combinação de inibidores do sistema renina-angiotensina (IECA ou BRA), bloqueadores dos canais de cálcio e diuréticos tiazídicos, com ajuste para diuréticos de alça em casos de disfunção renal. O antagonismo da aldosterona com espironolactona ou eplerenona demonstrou eficácia adicional no controle pressórico. Betabloqueadores, alfa-bloqueadores e vasodilatadores podem ser indicados conforme o perfil do paciente. A terapia não farmacológica é essencial e inclui redução do peso, ingestão controlada de sódio e aumento da atividade física. Estudos demonstram que mudanças no estilo de vida podem melhorar significativamente a resposta ao tratamento medicamentoso. Nos casos em que o tratamento convencional não é suficiente, abordagens invasivas podem ser consideradas. A denervação renal, que utiliza cateteres de radiofrequência ou ultrassom para interromper a atividade simpática renal, tem mostrado resultados promissores na redução da pressão arterial, embora seu papel na prática clínica ainda esteja sendo consolidado. Outra estratégia é a estimulação elétrica do barorreflexo carotídeo, que modula a resposta autonômica para reduzir a pressão arterial. O manejo da hipertensão resistente exige uma abordagem multidisciplinar e individualizada, considerando as comorbidades do paciente. Novas terapias e combinações de medicamentos continuam sendo investigadas para otimizar o tratamento e reduzir complicações cardiovasculares associadas à condição.

Palavras-chave: Hipertensão resistente. Controle da pressão arterial. Anti-hipertensivos. Denervação simpática renal. Estilo de vida.

1. DEFINIÇÃO DE HIPERTENSÃO RESISTENTE

Normalmente conhecida como ‘assassina silenciosa’, a hipertensão é uma das principais causas evitáveis de doença cardiovascular (DCV), morbidade e mortalidade associadas. Em todo o mundo, 1,2 bilhão de pessoas são afetadas. Nos últimos 30 anos, esse número dobrou com uma contribuição significativa de países de baixa e média renda – correspondente a um bilhão, ou seja, 82% dos pacientes globais. Apesar dos esforços concentrados de médicos, sistemas de saúde e pacientes, mundialmente, apenas 14% dos 1,2 bilhões de pacientes atingem e mantêm a pressão arterial alvo¹.

A American Heart Association/American College of Cardiology (AHA/ACC) e a International Society of Hypertension (ISH) definem a hipertensão resistente como a falha em atingir pressão arterial (PA) de <130/80 mmHg – média de duas leituras em uma clínica de saúde em dois dias diferentes ou consecutivos – ou PA média de <125/75 mmHg em um monitor ambulatorial de PA de 24 horas (MAPA), com uso de terapia tripla. Os medicamentos devem ser de classes diferentes – de preferência bloqueador do canal de Ca⁺⁺ + inibidores da enzima conversora de angiotensina (IECA)/bloqueador do receptor de angiotensina (BRA) + diurético tiazídico (frequentemente chamado de combinação ACD) – na dose e frequência máximas recomendadas ou toleradas. Pacientes hipertensos são conhecidos como hipertensos resistentes controlados quando atingem uma PA de <130/80 mmHg com mais de quatro medicamentos¹. Com base nesses critérios, pacientes com hipertensão resistente podem ser não controlados ou controlados com base no número de anti-hipertensivos².

2. MONITORAMENTO DA PRESSÃO ARTERIAL

A hipertensão resistente pode ser verdadeira/pseudo/aparente ou secundária, sendo verdadeira quando a PA de consultório, adequadamente medida, é superior a 140/90 mmHg com uma PA ambulatorial média de 24 horas maior que 130/80 mmHg em um paciente confirmado administrado com três ou mais anti-hipertensivos. O termo hipertensão resistente aparente de tratamento (aTRH) é usado quando um ou mais dos seguintes dados não são fornecidos: dose de medicamento, adesão ou PA fora do consultório³.

A hipertensão resistente de pseudotratamento, por sua vez, ocorre devido à baixa adesão aos medicamentos prescritos, efeito do avental branco – PA alta na clínica superior a 20/10 mmHg e leituras de PA quase normais ou normais em casa ou fora do ambiente clínico –; tratamento subótimo; ou técnica incorreta para medir a PA, como, por exemplo, tamanho errado de manguito ou dispositivo digital não calibrado). Causas secundárias de hipertensão resistente estão associadas a estenose da artéria renal, endócrina subjacente, aldosteronismo primário e apneia obstrutiva do sono. Vários medicamentos podem induzir ou exacerbar uma hipertensão preexistente, com os anti-inflamatórios não esteroides (AINEs) sendo os mais comuns devido ao seu amplo uso³.

A prevalência e incidência de hipertensão resistente são, muitas vezes, confundidas (no lado mais alto) com a hipertensão pseudorresistente, que, geralmente, é confundida com casos resistentes ao tratamento, surge de fatores como não adesão à medicação e terapia medicamentosa inadequada, em vez de resistência inerente ao tratamento. Fatores contribuintes – como adesão ao estilo de vida, técnicas de medição, efeito do jaleco branco e medicamentos que afetam a regulação da PA – também desempenham papéis significativos na resistência aparente ao tratamento^{4,5}.

Em seus estudos, Bhatt et al⁴ e de la Sierra et al⁵ verificaram que 33% e 37% dos pacientes com hipertensão resistente, em suas respectivas populações, têm hipertensão pseudorresistente. Leituras falsas de PA alta acontecem, pois a adesão às técnicas corretas de medição da PA foi observada em apenas cerca de 70% dos ambientes clínicos. Portanto, aumentar a conscientização e implementar métodos precisos de registro da PA são ações necessárias para prevenir a hipertensão pseudorresistente⁶.

3. PSEUDOTRATAMENTO VS. TRATAMENTO VERDADEIRO

A PA em um indivíduo é influenciada por vários fatores externos, incluindo clima ambiental, temperatura e hora do dia, e internos, como hábitos diurnos, posturais e emocionais. Isso deu à origem de uma teoria do caos, pois esses fatores e as mudanças resultantes na PA são complexos e imprevisíveis. Essas mudanças caóticas na PA levam a um diagnóstico errôneo de hipertensão resistente em pacientes submetidos a tratamento com anti-hipertensivos. Por isso, é preciso estar ciente dessa possibilidade relacionada à PA antes de considerar um paciente com hipertensão resistente verdadeira⁷.

4. EPIDEMIOLOGIA DA HIPERTENSÃO RESISTENTE

Mundialmente, a hipertensão resistente é observada em cerca de 3 a 30% dos pacientes hipertensos². É observada, com mais frequência, de acordo com o avanço da idade e em pacientes com doença renal crônica (DRC), obesidade e apneia obstrutiva do sono (SAOS). Como esses fatores de risco estão se tornando cada vez mais crescentes em todo o mundo, provavelmente eles aumentarão a prevalência da condição⁸. Os outros fatores que predispoem um paciente a desenvolver hipertensão resistente são gênero (sexo feminino), ingestão excessiva de sódio e uso de AINEs^{9,10}.

5. FISIOPATOLOGIA E COMPLICAÇÕES DA HIPERTENSÃO RESISTENTE

As três alterações fisiológicas significativas ocorrem na hipertensão resistente, correspondentes ao aumento da sobrecarga de sódio e fluidos; à hiperatividade do sistema renina-angiotensina-aldosterona; e à hiperatividade do sistema nervoso simpático. O papel adicional da rigidez arterial e da disbiose intestinal foi descoberto recentemente. Diuréticos e antagonistas da aldosterona

são usados em um regime de três medicamentos, sendo, geralmente, o quarto medicamento no tratamento da hipertensão resistente. Outras abordagens medicamentosas são orientadas pelo mecanismo subjacente do tratamento da hipertensão resistente e perfil clínico do paciente¹¹.

Pacientes com hipertensão resistente apresentam maior risco de desenvolver complicações cardiovasculares e renais, ou seja, infarto do miocárdio (IM), insuficiência cardíaca (IC), acidente vascular cerebral, morte e DRC, em comparação com pacientes sem hipertensão resistente. Esse risco é influenciado por comorbidades, que são 47 a 100% mais presentes em comparação a pacientes sem hipertensão resistente. Em estudo realizado na Índia, Gupta et al¹² observaram que 57% e 24% dos acidentes vasculares cerebrais e doenças coronárias que ocorrem no país são, respectivamente, decorrentes de PA descontrolada, reforçando a importância do diagnóstico e tratamento precoces para reduzir as complicações cardiovasculares e renais, além da mortalidade associada à hipertensão resistente¹³.

Estudos recentes também mostraram que a hipertensão resistente gera um declínio significativo na qualidade de vida, principalmente no funcionamento físico. O envolvimento e a educação do paciente, juntamente com as abordagens de tratamento, podem auxiliar na reversão desse quadro. A qualidade de vida relacionada à saúde, portanto, é outro fator relevante e deve ser um componente integral do gerenciamento da hipertensão resistente¹³.

A primeira diretriz sobre hipertensão resistente foi emitida pela AHA em 2008. Desde então, vários estudos mostraram que os resultados de pacientes com hipertensão resistente são ruins em comparação a pacientes sem a condição. Pacientes com hipertensão resistente têm 47% mais probabilidade de desenvolver o resultado cumulativo de morte, infarto do miocárdio, insuficiência cardíaca, acidente vascular cerebral ou DRC ao longo de 3,8 anos. O risco de doença renal em estágio terminal, evento cardíaco isquêmico, insuficiência cardíaca, acidente vascular cerebral e morte, por sua vez, é aumentado em 32%, 24%, 46%, 14% e 6%, respectivamente, em pacientes com hipertensão resistente em relação a indivíduos sem a doença².

Estudos usando monitor ambulatorial da pressão arterial (MAPA) identificaram um risco duas vezes maior de eventos de DCV em pacientes com hipertensão resistente. Condições comórbidas também tendem a impactar os resultados negativamente. Pacientes com DRC e hipertensão resistente apresentam maior risco de infarto do miocárdio, acidente vascular cerebral, doença arterial periférica, insuficiência cardíaca e mortalidade por todas as causas, enquanto pacientes com doença cardíaca isquêmica com hipertensão resistente têm maior probabilidade de morte, infarto do miocárdio e acidente vascular cerebral².

Pessoas com hipertensão resistente, que conseguem controlar a PA, por sua vez, contam com um risco menor de desenvolver eventos cardiovasculares. O estudo Reasons for Geographic and Racial Differences in Stroke (REGARDS)¹⁴ mostrou um risco duas vezes maior de doença cardíaca coronária em pacientes com hipertensão

resistente não controlados em relação com pacientes com hipertensão resistente controlados.

6. DIAGNÓSTICO DE HIPERTENSÃO RESISTENTE

A European Society of Cardiology (ESC)/European Society of Hypertension (ESH) e o National Institute for Health and Care Excellence (NICE) mantiveram a recomendação de 140/90 mmHg como um ponto de corte para hipertensão, definida como PA maior a 140/90 mmHg em um paciente em uso de três ou mais anti-hipertensivos (sendo um deles um diurético), que também não foi alterada^{15,16}. A prevalência de hipertensão usando esses critérios é de aproximadamente 10%. Por outro lado, as diretrizes da Canadian Cardiovascular Society (CCS) recomendam níveis de PA acima da meta, com base em comorbidades e risco cardiovascular projetado, para definir pacientes com hipertensão resistente, que devem, nesse caso, fazer uso de três ou mais medicamentos anti-hipertensivos em doses ideais, com um desses agentes sendo, preferencialmente, um diurético¹⁷.

A SAOS não tratada está fortemente relacionada à hipertensão, sendo prevalente em pacientes com hipertensão resistente. Em um estudo transversal de 41 pacientes com hipertensão resistente ao tratamento, 83% foram diagnosticados com apneia do sono com base em um índice de apneia-hipopneia igual ou superior a 10 eventos/hora. Os resultados consideraram que a gravidade da apneia do sono está inversamente relacionada ao controle da PA, apesar do uso de múltiplos medicamentos¹⁸.

7. IMPORTÂNCIA DO DIAGNÓSTICO PRECOCE

O histórico detalhado e os exames físicos de paciente com hipertensão resistente frequentemente são perdidos em um ambiente ambulatorial movimentado. Isso atrasa a identificação das características clínicas e o subsequente diagnóstico para identificar causas secundárias da condição. Por isso, a PA deve ser medida em ambos os braços e a ausculta deve ser feita para sons e sopros carotídeos, renais e cardíacos. Isso auxilia a identificar precocemente as causas secundárias de hipertensão resistente, especialmente em adultos jovens, reduzindo o risco de DCV¹⁹.

8. CONSIDERAÇÕES GERAIS DO TRATAMENTO DA HIPERTENSÃO RESISTENTE

O tratamento da hipertensão resistente deve ser realizado em centros especializados, capazes de excluir causas de pseudorresistência e hipertensão secundária²⁰. Outras causas de hipertensão resistente devem ser consideradas, incluindo fatores de estilo de vida, como obesidade ou consumo de álcool, além da ingestão de substâncias vasopressoras ou retentoras de sódio, como anticoncepcionais orais, AINEs e analgésicos, terapias contra o câncer ou esteroides¹⁶. No tratamento de pacientes com hipertensão resistente,

comorbidades, fragilidade e contraindicações para medicamentos específicos devem ser consideradas²¹.

A não adesão é frequente na pseudorresistência e está relacionada a resultados clínicos precários^{22,23}. Em uma meta-análise de 24 estudos incluindo pacientes com hipertensão resistente aparente, a prevalência média de não adesão foi de 31%, variando de 3 a 86%. A variação nas taxas de não adesão foi, em parte, associada ao método de avaliação de adesão usado²⁴. Vários métodos diretos e indiretos para medir a adesão ao medicamento estão disponíveis. Eles têm vantagens e limitações, por isso nenhum é considerado o padrão ouro²⁵. Por exemplo, o monitoramento da urina, frequentemente usado em estudos clínicos, é impactado pelos longos períodos de washout de certos medicamentos anti-hipertensivos, excedendo 24h^{26,27}. Como a adesão flutua e normalmente diminui ao longo do tempo, medições repetidas devem ser consideradas²⁸.

9. CAUSAS MODIFICÁVEIS DA HIPERTENSÃO RESISTENTE

Conforme mencionado, vários fatores modificáveis estão associados à hipertensão resistente, incluindo obesidade, ingestão de sal na dieta, baixa atividade física e excesso de álcool^{29,30}. É importante destacar que esses fatores não são mutuamente exclusivos e podem ser interdependentes. Otimizar o peso, a dieta e os exercícios são adjuvantes eficazes aos medicamentos anti-hipertensivos e recomendados unanimemente pelas diretrizes nacionais e internacionais de hipertensão^{2,15-17,31,32}. No entanto, a adesão a mudanças no estilo de vida continua desafiadora e o impacto a longo prazo nos resultados da PA e das DCVs em pessoas com hipertensão resistente é atualmente desconhecido^{29,30}.

9.1 Obesidade

O excesso de gordura corporal e a adiposidade visceral são fatores contribuintes bem estabelecidos no desenvolvimento da hipertensão, podendo também aumentar a sensibilidade ao sal e promover a disfunção vascular e a ativação do sistema nervoso autônomo³³. Existe uma forte correlação linear entre o aumento do índice de massa corporal (IMC) e o aumento da PA³⁴. A obesidade está independentemente associada à hipertensão resistente e a prevalência nessa população é superior a 50%^{35,36}. Na National Health and Nutrition Examination Survey, um IMC > 30 kg/m² aproximadamente dobrou o risco de hipertensão resistente entre indivíduos hipertensos³⁷. A obesidade também se une a outros fatores de risco e características clínicas da hipertensão resistente, incluindo SAOS – outra causa independente de aumento da PA³⁸.

As estratégias de perda de peso combinam restrição calórica, de gordura ou de carboidratos com aumento na prática de exercícios físicos. Uma redução de 6 a 8% no peso corporal está associada a uma redução de 5/4 mmHg na PAS/PAD, no entanto é difícil manter a longo prazo^{39,40}. O controle da obesidade foi revolucionado pelos agonistas do GLP-1, que estimulam a secreção de insulina, regulam

negativamente o apetite por meio de mecanismos centrais e retardam o esvaziamento gástrico. Inicialmente, esses medicamentos foram desenvolvidos para controlar o diabetes, mas sua eficácia foi acompanhada por perda de peso significativa e redução de eventos cardiovasculares adversos importantes, levando a estudos subsequentes em pacientes não diabéticos^{41,42}. A redução de peso obtida pela combinação de um agonista do GLP-1 e agonistas do polipeptídeo insulínico dependente de glicose (GIP), inclusive, foi comparada à produzida pela cirurgia bariátrica⁴¹.

9.2 Sal dietético

Estudos têm relacionado o sal na dieta com o nível de PA, embora haja uma grande variação interindividual⁴⁴. Muitos sugeriram uma alta prevalência de ingestão excessiva de sal entre pessoas com hipertensão resistente⁴⁵⁻⁴⁷. Embora a sensibilidade ao sal seja um fenótipo contínuo, a magnitude do aumento da PA em pessoas com hipertensão resistente – que pode ser causalmente atribuída à ingestão de sal na dieta – é consideravelmente maior do que a observada na população hipertensa em geral⁴⁸.

Uma ingestão de sal na dieta inferior a 5 a 6 g/dia por dia deve ser incentivada em todos os pacientes com hipertensão. Uma meta-análise entre pessoas em terapia anti-hipertensiva mostrou que uma redução de 3 gramas/dia no sal resultou em uma diminuição da PA de cerca de 3,5/2 mmHg. Os resultados também destacaram que a restrição de sal foi eficaz na redução da PA entre aqueles tratados com inibidores do sistema renina angiotensina aldosterona (SRAA)⁴⁹. Evidências de ensaios clínicos randomizados (ECR) verificaram os efeitos benéficos de uma dieta com baixo teor de sal em comparação com uma dieta rica em sal em um pequeno número de pessoas com hipertensão resistente⁵⁰, bem como em pessoas com DRC com hipertensão resistente prevalente⁵¹. É importante que revisões de medicamentos sejam conduzidas para garantir que os pacientes não estejam tomando medicamentos concomitantes com alto teor de sal, para evitar hipertensão iatrogênica^{52,53}.

9.3 Potássio dietético

O estudo Salt Substitute and Stroke (Study SSaSS) demonstrou que substitutos do sal com sódio reduzido e potássio aumentado foram associados a uma redução tanto na PA quanto em eventos cardiovasculares adversos importantes⁵⁴. Dados de uma meta-análise fornece suporte para uma meta populacional de ingestão de potássio de 90 mmol por dia⁵⁵. Na maioria dos estudos, a suplementação de potássio foi alcançada pela administração de pílulas de cloreto de potássio, mas a redução tanto na PA quanto em eventos cardiovasculares adversos importantes foi semelhante quando modificações dietéticas foram usadas⁵⁴⁻⁵⁶. Como as dietas ricas em potássio tendem a ser saudáveis para o coração, elas são preferidas ao uso de

pílulas para suplementação de potássio. Porém, o uso de substitutos do sal enriquecidos com potássio deve ser encorajado na culinária doméstica⁵⁴⁻⁵⁵.

9.4 Dieta

Entre as estratégias dietéticas individuais, a Dietary Approaches to Stop Hypertension (DASH) é considerada a mais relevante, pois enfatiza a importância do consumo de proteínas magras, grãos integrais, vegetais e frutas, e laticínios com baixo teor de gordura. A dieta DASH reduz a PA em pessoas com hipertensão (redução da PAS de 11,6 mmHg), mas também em normotensão (redução da PAS de 5,3 mmHg). Porém, não há ECRs com a dieta DASH como uma intervenção isolada especificamente na hipertensão resistente⁵⁷⁻⁵⁹.

9.5 Inatividade física

Tanto a atividade física reduzida quanto a aptidão física mais baixa são fatores de risco independentes para hipertensão⁶⁰. Embora os dados que mostram uma correlação entre inatividade física e hipertensão resistente sejam limitados, a prevalência de inatividade física autorrelatada é alta em pessoas com hipertensão resistente – cerca de 40%³⁵. Evidências apoiam os benefícios da terapia de exercícios para hipertensão⁶¹ e vários estudos relatam benefícios da prática de exercícios por pessoas com hipertensão resistente⁶²⁻⁶⁴.

9.6 Álcool

Uma associação causal entre o consumo de álcool e o aumento da PA foi estabelecida por ECRs e estudos de randomização mendeliana^{65,66}. Cerca de um terço dos pacientes com hipertensão resistente têm um histórico de ingestão excessiva de álcool⁶⁷, sendo que quem consome álcool em excesso têm maior probabilidade de desenvolver hipertensão resistente durante o tratamento para hipertensão²⁹.

10. TRATAMENTO FARMACOLÓGICO

A maioria dos pacientes com hipertensão resistente deve ser tratada com um bloqueador de RAS, bloqueador de canal de cálcio e diurético, idealmente como uma combinação de pílula única. Se os pacientes estiverem tomando agentes individuais, deve-se considerar trocá-los para uma combinação de pílula única, pois isso resulta em maiores reduções da PA, provavelmente devido à melhor adesão à medicação e ao direcionamento simultâneo de diferentes mecanismos^{68,69}.

10.1 Terapia diurética

Ajustar a terapia diurética é importante porque a hipertensão resistente é, muitas vezes, associada à retenção de sal, excesso de volume, alto tônus simpático ou uma combinação desses fatores. A maioria das terapias combinadas de pílula única inclui hidroclorotiazida como diurético. Como alguns estudos e meta-análises

demonstraram um efeito anti-hipertensivo mais alto e uma duração de ação mais longa dos diuréticos, semelhantes a tiazidas indapamida e clortalidona, em relação à hidroclorotiazida⁷⁰⁻⁷², algumas diretrizes e declarações de consenso sugeriram mudar a terapia diurética de hidroclorotiazida para diuréticos semelhantes a tiazidas de ação prolongada⁷³.

Em contraste a meta-análises que verificaram que diuréticos do tipo tiazídico alcançaram uma maior redução no risco de eventos cardiovasculares e insuficiência cardíaca em comparação com tiazidas^{74,75}, um grande estudo de coorte comparativo observacional, incluindo 730.255 indivíduos, e um ensaio randomizado de 13.523 pacientes (Diuretic Comparison Project) não demonstraram superioridade na redução de eventos cardiovasculares da clortalidona sobre a hidroclorotiazida em doses equipotentes^{76,77}. Os resultados indicaram que o risco de hipocalemia^{76,77} e hiponatremia⁷⁶ foi maior no grupo clortalidona do que no grupo hidroclorotiazida.

Embora haja preocupação com o efeito natriurético diminuído da hidroclorotiazida abaixo de uma taxa de filtração glomerular estimada (TFGe) de 45 mL/min/1,73 m², o estudo duplo-cego Chlorthalidone in Chronic Kidney Disease (CLICK) encontrou reduções significativas da PA ambulatorial em pacientes com hipertensão não controlada e doença renal crônica estágio 4 (TFGe 15–29 mL/min/1,73 m²) tratados com clortalidona, independentemente do uso de diurético de alça⁷⁸. No estudo CLICK, os efeitos redutores da PA da clortalidona também foram observados no subgrupo de pacientes com hipertensão resistente⁷⁹. Em pacientes com doença renal em estágio terminal com função renal residual ou hipoalbuminemia, diuréticos de alça de ação prolongada, como a torsemida, podem ser considerados^{78,79}.

10.2 Antagonistas do receptor mineralocorticoide

A espironolactona é o padrão de tratamento para hipertensão resistente. No estudo Prevention and Treatment of Hypertension with Algorithm Based Therapy-2 (PATHWAY-2)⁸⁰, os efeitos da espironolactona na redução da PA (25 a 50 mg diariamente) foram superiores aos da doxazosina (5 a 10 mg diariamente) e do bisoprolol (5 a 10 mg) para hipertensão resistente. Mais pacientes atingiram o controle da PA, definido como PA sistólica domiciliar <135 mm Hg, durante a fase de tratamento com espironolactona (58%) do que com qualquer um dos outros medicamentos. Na fase de runout aberto do ensaio PATHWAY-2⁸¹, o diurético poupador de potássio amilorida (10 a 20 mg por dia) reduziu a PA sistólica clínica em 20,4 mmHg, em comparação com uma redução de 18,3 mmHg com espironolactona (25 mg/ dia).

No ensaio RH Optimal Treatment (ReHOT)⁸², a espironolactona reduziu a PA de 24 horas mais do que a clonidina. Posteriormente, meta-análises confirmaram a eficácia da espironolactona na redução da PA tanto na hipertensão não resistente⁸³ quanto na hipertensão resistente^{84,85}. Em uma análise secundária do estudo Treatment of Preserved Cardiac Function Heart Failure with an Aldosterone

Antagonist (TOPCAT), pacientes com insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada e com hipertensão resistente tiveram uma redução do composto de morte cardiovascular, parada cardíaca abortada ou hospitalização por insuficiência cardíaca em comparação a pacientes no braço placebo⁸⁶.

Em hipertensão resistente e diabetes, a espironolactona reduziu a PA e a albuminúria⁸⁷. O uso de espironolactona é limitado pelo risco de hipercalemia, principalmente na DRC, e efeitos colaterais antiandrogênicos, incluindo ginecomastia e disfunção erétil em homens e irregularidades menstruais em mulheres. É necessária cautela quando eGFR é <45 mL/min/1,73 m² ou o potássio basal é ≥4,5 mmol/L^{88,89}. Com base na função renal e no potássio sérico, mais de dois terços dos pacientes com hipertensão resistente são elegíveis para espironolactona, mas apenas alguns a recebem⁹⁰.

Devido ao grande corpo de evidências para espironolactona na hipertensão e ao efeito anti-hipertensivo mais potente em comparação com a eplerenona^{88,91}, a espironolactona é o antagonista do receptor mineralocorticoide (ARM) de escolha para tratamento anti-hipertensivo. Em pacientes que não toleram espironolactona, a eplerenona (50 a 200 mg por dia) pode ser usada⁹².

Devido à menor duração de ação, a eplerenona deve ser administrada duas vezes ao dia. Vale ressaltar que a eplerenona não é comercializada para o tratamento da hipertensão em alguns países. Recentemente, os ARMs não esteroidais, como KBP-5074⁹³, apararenona⁹⁴, e esaxerenona⁹⁵, foram desenvolvidos e estão sob investigação para hipertensão. A finerenona melhorou os resultados cardiovasculares e renais em diabetes com doença renal crônica, mas tem apenas efeitos modestos de redução da PA^{96,97}.

10.3 Betabloqueadores

A maioria das diretrizes atuais sobre hipertensão não recomenda mais os betabloqueadores como medicamento de primeira escolha. Em ensaios clínicos randomizados e meta-análises, os betabloqueadores reduziram o risco de acidente vascular cerebral, insuficiência cardíaca e eventos cardiovasculares importantes na hipertensão. Mas, em comparação com os medicamentos de primeira linha, eles foram menos protetores contra acidente vascular cerebral⁹⁸. Além disso, os podem ter maiores taxas de descontinuação por efeitos colaterais e estão associados a um risco aumentado de diabetes de início recente⁹⁹.

É importante ressaltar que os betabloqueadores são uma classe de medicamentos heterogênea e, como visto na insuficiência cardíaca, provavelmente não há efeito de classe¹⁰⁰. Para alguns agentes, como bisoprolol, carvedilol e nebivolol, que demonstraram melhorar os resultados na insuficiência cardíaca¹⁰¹, não há dados sobre os resultados cardiovasculares de ensaios clínicos randomizados em hipertensão¹⁰⁰. Os betabloqueadores, no entanto, ainda são recomendados como terapia de primeira linha em muitos pacientes com indicação convincente, como insuficiência cardíaca, síndrome coronariana crônica com angina de peito ou

fibrilação atrial para controle da frequência cardíaca e em mulheres que planejam engravidar⁹⁸.

Dados sobre a eficácia dos betabloqueadores como um quarto ou quinto medicamento anti-hipertensivo são escassos. No estudo PATHWAY-2⁸¹, o bisoprolol reduziu a PA no consultório e em casa em menor extensão do que a espironolactona em 12 semanas. Ainda não se sabe se a maior redução na PA se traduz em superioridade na melhoria dos resultados cardiovasculares. Na ausência desses dados em ensaios clínicos randomizados, um estudo de coorte retrospectivo do mundo real (usando dados de seguro saúde) de 80.598 pacientes com hipertensão resistente aparente não encontrou uma redução nos principais eventos cardiovasculares com o início da ARM em comparação com betabloqueadores. Os riscos de hipercalemia, ginecomastia e deterioração da função renal aumentaram com a ARM. Esta análise, porém, tem limitações severas, pois a pseudorresistência não foi sistematicamente excluída e a avaliação do resultado foi baseada em registros de saúde¹⁰².

Os betabloqueadores podem ser particularmente eficazes em pacientes nos quais o aumento do débito simpático é o principal fator de hipertensão resistente. A frequência cardíaca elevada, independente do controle da PA, está associada à redução da sobrevida na hipertensão¹⁰³ e pode servir como um parâmetro substituto para identificar os pacientes que mais se beneficiam dos betabloqueadores¹⁰⁰. Em contraste com a ARM, os betabloqueadores são bem tolerados em pacientes com doença renal avançada e em estágio terminal⁹⁹.

10.4 Inibidores do receptor de angiotensina-neprilisina

O sacubitril-valsartana foi inicialmente desenvolvido para tratar hipertensão¹⁰⁴. Ao inibir o catabolismo de peptídeos natriuréticos e bloquear o receptor de angiotensina II tipo 1, o medicamento promove vasodilatação sistêmica, aumento da diurese e natriurese e inibição do SRA^{104,105}. Em pacientes com hipertensão leve a moderada, ele (100 mg, 200 mg ou 400 mg diariamente) causou uma redução maior da PA do que placebo¹⁰⁶, valsartana¹⁰⁴ ou olmesartana isoladamente¹⁰⁷.

No estudo Prospective Comparison of Angiotensin Receptor Neprilysin Inhibitor with Angiotensin Receptor Blocker Measuring Arterial Stiffness in the Elderly (PARAMETER)¹⁰⁸, o sacubitril-valsartana reduziu a PA braquial e central no consultório e ambulatorial mais do que o olmesartana na hipertensão sistólica com artérias rígidas. Em contraste com o omapatrilato, um inibidor da enzima de conversão da angiotensina (ECA) e inibidor da neprilisina, que reduziu a PA mais do que os inibidores da ECA sozinhos, mas aumentou o risco de angioedema, o sacubitril-valsartana demonstrou ser seguro^{104,109}.

Faltam evidências para o sacubitril-valsartana em hipertensão resistente de grandes ensaios clínicos randomizados prospectivos. Em um pequeno ensaio clínico randomizado controlado em hipertensão resistente, pacientes tratados com

valsartana 80 mg diariamente mudaram para sacubitril-valsartana (200 mg diariamente) ou permaneceram em valsartana. Comparado com o grupo controle, o sacubitril-valsartana reduziu significativamente a PA ambulatorial¹¹⁰.

Em uma análise post hoc do estudo Prospective Comparison of ARNI With ARB Global Outcomes in Heart Failure With Preserved Ejection Fraction (PARAGON-HF)¹¹¹, que investigou sacubitril-valsartana na insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada, a redução na PA sistólica foi maior com sacubitril-valsartana do que com valsartana isoladamente em pacientes com hipertensão resistente aparente (PA sistólica ≥ 140 mm Hg ou ≥ 135 mm Hg no diabetes, apesar do tratamento com um bloqueador dos canais de cálcio, valsartana e um diurético). O efeito de redução da PA do sacubitril-valsartana também foi demonstrado em pacientes com hipertensão resistente a ARM.

10.5 Outras classes de medicamentos

Vasodilatadores diretos, como hidralazina e minoxidil, devem ser evitados, pois podem causar retenção de líquidos e aumento do tônus simpático. Se forem usados, é necessário tratamento concomitante com diuréticos de alça e betabloqueadores e doses diárias múltiplas¹¹².

11. POTENCIAIS TRATAMENTOS FARMACOLÓGICOS

Vários novos agentes anti-hipertensivos estão sendo explorados para o tratamento de hipertensão resistente. Há muitos anos, a endotelina tem sido envolvida na fisiopatologia da hipertensão e os antagonistas do receptor de endotelina se tornaram parte integrante do tratamento da hipertensão arterial pulmonar. Antagonista duplo da endotelina direcionado contra os receptores de endotelina-1 ET A e ET B, o aprocitentan pode ter, futuramente, um papel no tratamento de hipertensão resistente, especialmente em pacientes com alto risco de hipercalemia e insuficiência renal com ARMs¹¹³.

O estudo PRECISION¹¹⁴ é um estudo multicêntrico, cego, randomizado, de grupos paralelos, de fase III, incluindo pacientes com hipertensão resistente não controlada em terapia anti-hipertensiva tripla, incluindo um diurético randomizado para aprocitentana versus placebo. Em comparação ao placebo, as dosagens de 12,5 e 25 mg de aprocitentana reduziram significativamente a PAS no consultório em 4 semanas ($-3,7$ e $-3,8$ mmHg, respectivamente), com um efeito sustentado na 40ª semana. Embora bem tolerado no geral, edema leve a moderado ou retenção de líquidos ocorreram em 9% e 18% dos pacientes que receberam aprocitentana 12,5 e 25 mg, respectivamente, levando à retirada do medicamento em alguns casos.

O baxdrostat é um inibidor altamente seletivo, competitivo e potente da aldosterona sintase, sem efeitos na enzima altamente homóloga 11 β -hidroxilase (CYP11B1), que é responsável pela síntese de cortisol^{115,116}. A vantagem deste medicamento reside na possibilidade de reduzir a síntese de aldosterona, em vez de bloquear seus efeitos nos receptores mineralocorticoides. A fase II BrightN mostrou

alterações dependentes da dose na PAS de consultório de -20,3, -17,5 e -12,1 mmHg em pacientes randomizados para baxdrostat na dose de 2, 1 e 0,5 mg, respectivamente. A diferença na alteração na PAS de consultório observada entre o grupo de 2 mg e o grupo placebo foi de -11,0 mmHg. Nenhum evento adverso sério foi relatado, enquanto hipercalemia grave foi atribuída ao baxdrostat em dois pacientes¹¹⁷.

Outro estudo de fase II, o ensaio HALO¹¹⁸, falhou em demonstrar a eficácia do baxdrostat na redução da PA em pacientes com hipertensão não controlada. Possíveis explicações para essa discrepância nos resultados incluem diferenças na duração dos estudos e características clínicas basais dos pacientes inscritos, como níveis de PA, taxas de diabetes não controlada e valores de eGFR¹¹⁹. Os benefícios e a segurança do baxdrostat, portanto, precisam ser confirmados em ensaios de fase III por períodos mais longos.

O estudo Target-HTN¹²⁰, por sua vez, demonstrou a eficácia do lorundrostat na redução dos níveis de PA e da aldosterona sérica, independentemente da atividade da renina plasmática basal, nas doses mais altas testadas, com uma variabilidade interindividual notável no efeito de redução da PA. Assim como o baxdrostat, a inibição da aldosterona sintase com lorundrostat não alterou os níveis de cortisol.

O uso de RNA de interferência curto (siRNA) para suprimir a síntese de AGT hepático representa uma nova oportunidade no tratamento da hipertensão resistente por meio de durabilidade aprimorada e direcionamento inovador. Nos estudos de fase I/primeiro em humanos, o primeiro siRNA de direcionamento de AGT da classe, zilebesiran, foi bem tolerado e reduziu os níveis séricos de AGT de forma dependente da dose (em >90%), com efeitos sustentados nos níveis de PA (redução na PAS de 24 horas >10 mmHg na 8ª semana e com duração de 6 meses na dosagem ≥200 mg), sem piora da função renal¹²⁰.

12. TERAPIA INTERVENCIONAL

Vários tratamentos intervencionistas foram investigados para o tratamento da hipertensão. O maior corpo de evidências, nesse caso, corresponde à denervação renal baseada em cateter (RDN), uma intervenção que interrompe os nervos simpáticos aferentes e eferentes na adventícia e no tecido perivascular das artérias renais¹²¹. Se por um lado, a ativação do nervo simpático eferente aumenta a secreção de renina e a reabsorção tubular renal de sódio e diminui o fluxo sanguíneo renal, por outro, os nervos simpáticos aferentes mecanossensíveis e quimiossensíveis fornecem feedback ao sistema nervoso central¹²².

As diretrizes ESC/ESH não recomendaram o uso de terapias baseadas em dispositivos para tratamento de rotina da hipertensão fora do contexto de estudos e ensaios clínicos, com base nos resultados de três ensaios controlados por simulação que não demonstraram efeitos de redução da PA de um sistema de cateter de radiofrequência monoelétrodo em pacientes com hipertensão resistente

grave¹²³⁻¹²⁵. O maior ensaio randomizado controlado por simulação no campo da RDN, o ensaio SYMPLICITY HTN-3¹²⁶, apresentou várias limitações metodológicas, incluindo mudanças frequentes de medicação, experiência limitada dos profissionais e provavelmente ablação circunferencial incompleta na maioria dos pacientes. Ao mesmo tempo, o ensaio RDN for Hypertension (DENERHTN)¹²⁷ mostrou uma redução da PA ambulatorial diurna após RDN, usando o mesmo sistema de cateter, além de uma terapia farmacológica padronizada, em comparação com a terapia farmacológica padronizada sozinha, em pacientes com hipertensão resistente bem definida.

Estudos de alta qualidade sobre RDN também foram publicados, incluindo ensaios randomizados controlados por placebo, confirmando tanto a eficácia quanto a segurança da redução da PA da radiofrequência e da RDN por ultrassom em uma ampla população com hipertensão com e sem medicamentos anti-hipertensivos concomitantes¹²⁸. O ensaio RADIANCE-HTN TRIO¹²⁹, por exemplo, investigou a RDN por ultrassom em pacientes com hipertensão resistente, em uma terapia de combinação tripla de dose fixa. A PA no consultório e ambulatorial foi significativamente reduzida 2 meses após a RDN em comparação com a simulação. De acordo com o protocolo, o tratamento anti-hipertensivo padronizado de cuidados escalonados foi iniciado em pacientes cuja hipertensão permaneceu descontrolada 2 meses após a randomização. Após 6 meses, os pacientes no grupo RDN tiveram uma redução semelhante na PA como o grupo controle, apesar de receberem menos medicamentos adicionais¹³⁰. Em contraste às terapias farmacológicas, o efeito de redução da PA da RDN é constante ao longo do ciclo circadiano de 24 horas e independente da farmacocinética, da adesão ao medicamento e dos esquemas de dosagem¹²⁸.

Nota-se que pacientes com doença renal avançada (eGFR <40 mL/min/1,73 m²) foram excluídos dos ensaios controlados por placebo atuais. Embora os dados de estudos abertos sugiram que a RDN é viável e segura nessa população¹³¹, e mesmo naqueles em hemodiálise a longo prazo¹³², seu uso não pode ser recomendado até que mais evidências estejam disponíveis.

Segurança e confiabilidade a longo prazo são pré-requisitos para uso na prática clínica para procedimentos intervencionistas com efeito sempre ativo. Nesse caso, uma meta-análise não encontrou aumento no risco de estenose da artéria renal que exija colocação de stent após RDN (incidência anual combinada de 0,2%) em comparação com a incidência natural de estenose da artéria renal na hipertensão¹³³. Dados de acompanhamento a longo prazo dos ensaios controlados por simulação indicam um efeito sustentado de redução da PA por até 3 anos¹³⁴⁻¹³⁶. Estudos e registros não randomizados relatam reduções sustentadas da PA por até 10 anos^{137,138}.

Quanto a todos os medicamentos anti-hipertensivos de segunda linha, incluindo espironolactona, não existem dados de resultados cardiovasculares após RDN de ensaios clínicos randomizados. Na ausência desses dados, e como estudos

de resultados não são esperados, o impacto da RDN no resultado cardiovascular foi derivado do Global Symplicity Registry, o maior registro de RDN, incluindo mais de 3.000 pacientes até o momento. Nele, pacientes com hipertensão não controlada com um tempo maior na faixa-alvo terapêutica após RDN tiveram uma taxa significativamente menor de eventos CV importantes de 6 a 36 meses. Um aumento de 10% no tempo na faixa-alvo terapêutica resultou em uma taxa 16% menor de eventos cardiovasculares importantes. Importante ressaltar que, embora a RDN tenha sido aprovada na Europa, ela não foi aprovada para o tratamento da hipertensão em vários outros países, incluindo os Estados Unidos¹³⁹.

13. ALGORITMO DE TRATAMENTO PROPOSTO PARA HIPERTENSÃO RESISTENTE

Em pacientes com hipertensão resistente verdadeira, sem causas de hipertensão secundária, o controle da PA para o valor alvo é o objetivo final. A terapia anti-hipertensiva existente deve ser reavaliada e trocada para uma combinação de pílula única, se isso ainda não tiver sido feito. Como em todos os pacientes com hipertensão, medidas de estilo de vida, incluindo redução de álcool, perda de peso e atividade física, devem ser reforçadas. Na maioria dos pacientes com hipertensão resistente, mudanças no estilo de vida por si só não levarão ao controle da PA¹²⁸.

Em pacientes com hipertensão resistente não controlada, é necessário intensificar a terapia anti-hipertensiva, seja adicionando outros medicamentos para redução da PA ou realizando RDN. Para a maioria dos pacientes, a espironolactona e os betabloqueadores vasodilatadores devem ser considerados o quarto e o quinto fármacos. Na ausência de dados de resultados cardiovasculares, e como tanto a espironolactona quanto a RDN reduzem a PA (um forte substituto para morbidade e mortalidade CV), considera-se incluir a preferência de um paciente bem informado e educado em um processo de tomada de decisão compartilhado¹²⁸.

REFERÊNCIAS

1. Zhou, Bin et al. Worldwide trends in hypertension prevalence and progress in treatment and control from 1990 to 2019: a pooled analysis of 1201 population-representative studies with 104 million participants. *Lancet*. 2021; 398:957-80.
2. 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: executive summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on clinical practice guidelines. *Hypertension*. 2018;71:1269-324.

3. Carey RM. Special article - the management of resistant hypertension: a 2020 update. *Prog Cardiovasc Dis*. 2020;63:662-70.
4. Bhatt H, Siddiqui M, Judd E, Oparil S, Calhoun D. Prevalence of pseudoresistant hypertension due to inaccurate blood pressure measurement. *J Am Soc Hypertens*. 2016;10:493-9.
5. de la Sierra A, Segura J, Banegas JR, et al. Clinical features of 8295 patients with resistant hypertension classified on the basis of ambulatory blood pressure monitoring. *Hypertension*. 2011;57:898-902.
6. Boonyasai RT, Carson KA, Marsteller JA, et al. A bundled quality improvement program to standardize clinical blood pressure measurement in primary care. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2018;20:324-33.
7. Moreno H. Pseudo and resistant hypertension: a chaotic perspective. *J Clin Hypertens*. 2022;24:698-703.
8. Brant LC, Passaglia LG, Pinto-Filho MM, de Castilho FM, Ribeiro AL, Nascimento BR. The burden of resistant hypertension across the world. *Curr Hypertens Rep*. 2022;24:55-66.
9. Prenissl J, Manne-Goehler J, Jaacks LM, et al. Hypertension screening, awareness, treatment, and control in India: a nationally representative cross-sectional study among individuals aged 15 to 49 years. *PLoS Med*. 2019;16:e1002801.
10. Blumenthal JA, Sherwood A, Smith PJ, et al. Lifestyle modification for resistant hypertension: the TRIUMPH randomized clinical trial. *Am Heart J*. 2015;170:986-94.e5.
11. Hwang AY, Dietrich E, Pepine CJ, Smith SM. Resistant hypertension: mechanisms and treatment. *Curr Hypertens Rep*. 2017;19:56.
12. Gupta R, Gaur K, S Ram CV. Emerging trends in hypertension epidemiology in India. *J Hum Hypertens*. 2019;33:575-87.
13. Carris NW, Smith SM. Quality of life in treatment-resistant hypertension. *Curr Hypertens Rep*. 2015;17:61.
14. Bhatt H, Safford M, Glasser S. Coronary heart disease risk factors and outcomes in the twenty-first century: findings from the REasons for Geographic and Racial Differences in Stroke (REGARDS) Study. *Curr Hypertens Rep*. 2015;17:541.

15. Grassi G, Calhoun DA, Mancia G, Carey RM. Resistant hypertension management: comparison of the 2017 American and 2018 European high blood pressure guidelines. *Curr Hypertens Rep.* 2019;21:67.
16. Mancia G, Kreutz R, Brunström M, et al. 2023 ESH guidelines for the management of arterial hypertension the task force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension: endorsed by the International Society of Hypertension (ISH) and the European Renal Association (ERA). *J Hypertens.* 2023;41:1874-2071.
17. Bourque G, Hiremath S. Rethinking resistant hypertension. *J Clin Med.* 2022;11.
18. Grote L, Ploch T, Heitmann J, Knaack L, Penzel T, Peter JH. Sleep-related breathing disorder is an independent risk factor for systemic hypertension. *Am J Respir Crit Care Med.* 1999;160:1875-82.
19. Kim HD, Kim MN, Kim SA, et al. Resistant hypertension caused by stenosis of the aorta in elderly women: three case reports. *Clin Hypertens.* 2014; 20:5.
20. Denker MG, Haddad DB, Townsend RR, Cohen DL. Blood pressure control 1 year after referral to a hypertension specialist. *J Clin Hypertens.* 2013;15:624–29.
21. Lauder L, Mahfoud F, Azizi M, et al. Hypertension management in patients with cardiovascular comorbidities. *Eur Heart J.* 2022;44:2066–77.
22. Kolandaivelu K, Leiden BB, O’Gara PT, Bhatt DL. Non-adherence to cardiovascular medications. *Eur Heart J.* 2014;35:3267–76.
23. Mazzaglia G, Ambrosioni E, Alacqua M, et al. Adherence to antihypertensive medications and cardiovascular morbidity among newly diagnosed hypertensive patients. *Circulation.* 2009;120:1598–605.
24. Durand H, Hayes P, Morrissey EC, et al. Medication adherence among patients with apparent treatment-resistant hypertension: systematic review and meta-analysis. *J Hypertens.* 2017;35:2346–57.
25. Kably B, Billaud EM, Boutouyrie P, Azizi M. Is there any hope for monitoring adherence in an efficient and feasible way for resistant hypertension diagnosis and follow-up? *Curr Hypertens Rep.* 2020;22:96.
26. Lauder L, Ewen S, Kunz M, et al. Adherence to antihypertensive drugs assessed by hyphenated high-resolution mass spectrometry analysis of oral fluids. *J Am Heart Assoc.* 2020;9:e014180.

27. Kandzari DE, Böhm M, Mahfoud F, et al. Effect of renal denervation on blood pressure in the presence of antihypertensive drugs: 6-month efficacy and safety results from the SPYRAL HTN-ON MED proof-of-concept randomised trial. *Lancet*. 2018;391:2346–55.
28. Blaschke TF, Osterberg L, Vrijens B, Urquhart J. Adherence to medications: insights arising from studies on the unreliable link between prescribed and actual drug dosing histories. *Annu Rev Pharmacol Toxicol*. 2012;52:275–301.
29. Gupta AK, Nasothimiou EG, Chang CL, Sever PS, Dahlof B, Poulter NR. Investigators A. Baseline predictors of resistant hypertension in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcome Trial (ASCOT): a risk score to identify those at high-risk. *J Hypertens*. 2011;29(10):2004–13.
30. Sim JJ, Bhandari SK, Shi J, Liu IL, Calhoun DA, McGlynn EA, et al. Characteristics of resistant hypertension in a large, ethnically diverse hypertension population of an integrated health system. *Mayo Clin Proc*. 2013;88(10):1099–107.
31. Unger T, Borghi C, Charchar F, Khan NA, Poulter NR, Prabhakaran D, et al. 2020 International Society of Hypertension Global Hypertension Practice Guidelines. *Hypertension*. 2020;75(6):1334–57.
32. McEvoy JW, McCarthy CP, Bruno RM, Brouwers S, Canavan MD, Ceconi C, et al. 2024 ESC Guidelines for the management of elevated blood pressure and hypertension. *Eur Heart J*. 2024;45(38):3912–4018.
33. Hall JE, do Carmo JM, da Silva AA, Wang Z, Hall ME. Obesity-induced hypertension: interaction of neurohumoral and renal mechanisms. *Circ Res*. 2015;116(6):991–1006.
34. Ejheisheh MA, Batran A, Ayed A, Correa-Rodriguez M, Fernandez-Aparicio A, Gomez-Urquiza JL, et al. Correlation between anthropometric measurements and blood pressure in a population of Palestinian adults. *Sci Prog*. 2022;105(2):368504221102782.
35. Shimbo D, Levitan EB, Booth JN 3rd, Calhoun DA, Judd SE, et al. The contributions of unhealthy lifestyle factors to apparent resistant hypertension: findings from the Reasons for Geographic And Racial Differences in Stroke (REGARDS) study. *J Hypertens*. 2013;31(2):370–6.
36. Holecik M, Dulawa J, Chudek J. Resistant hypertension in visceral obesity. *Eur J Intern Med*. 2012;23(7):643–8.

37. 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(9):1046–58.
38. Jehan S, Zizi F, Pandi-Perumal SR, Wall S, Auguste E, Myers AK, et al. Obstructive sleep apnea and obesity: implications for public health. *Sleep Med Disord* 2017;1(4):00019.
39. Noone C, Leahy J, Morrissey EC, Newell J, Newell M, Dwyer CP, et al. Comparative efficacy of exercise and anti-hypertensive pharmacological interventions in reducing blood pressure in people with hypertension: a network meta-analysis. *Eur J Prev Cardiol*. 2020;27(3):247–55.
40. Semlitsch T, Krenn C, Jeitler K, Berghold A, Horvath K, Siebenhofer A. Long-term effects of weight-reducing diets in people with hypertension. *Cochrane Database Syst Rev*. 2021;2(2):CD008274.
41. Wilding JPH, Batterham RL, Calanna S, Davies M, Van Gaal LF, Lingvay I, et al. Once-Weekly semaglutide in adults with overweight or obesity. *N Engl J Med*. 2021;384(11):989–1002.
42. Lincoff AM, Brown-Frandsen K, Colhoun HM, Deanfield J, Emerson SS, Esbjerg S, et al. Semaglutide and cardiovascular outcomes in obesity without diabetes. *N Engl J Med*. 2023;389(24):2221–32.
43. Jastreboff AM, Aronne LJ, Ahmad NN, Wharton S, Connery L, Alves B, et al. Tirzepatide once weekly for the treatment of obesity. *N Engl J Med*. 2022;387(3):205–16.
44. He FJ, Li J, Macgregor GA. Effect of longer term modest salt reduction on blood pressure: cochrane systematic review and meta-analysis of randomised trials. *BMJ*. 2013;346:f1325.
45. Pimenta E, Gaddam KK, Pratt-Ubunama MN, Nishizaka MK, Aban I, Oparil S, et al. Relation of dietary salt and aldosterone to urinary protein excretion in subjects with resistant hypertension. *Hypertension*. 2008;51(2):339–44.
46. Pimenta E, Stowasser M, Gordon RD, Harding SM, Batlouni M, Zhang B, et al. Increased dietary sodium is related to severity of obstructive sleep apnea in patients with resistant hypertension and hyperaldosteronism. *Chest*. 2013;143(4):978–83.

47. Sacks FM, Svetkey LP, Vollmer WM, Appel LJ, Bray GA, Harsha D, et al. Effects on blood pressure of reduced dietary sodium and the Dietary Approaches to Stop Hypertension (DASH) diet. DASH-Sodium Collaborative Research Group. *N Engl J Med*. 2001;344(1):3–10.
48. Bailey MA, Dhaun N. Salt sensitivity: causes, consequences, and recent advances. *Hypertension*. 2024;81(3):476–89.
49. Pimenta E, Gaddam KK, Oparil S, Aban I, Husain S, Dell'Italia LJ, et al. Effects of dietary sodium reduction on blood pressure in subjects with resistant hypertension: results from a randomized trial. *Hypertension*. 2009;54(3):475–81.
50. Song J, Chen L, Xiong H, Ma Y, Pombo-Rodrigues S, MacGregor GA, et al. Blood pressure-lowering medications, sodium reduction, and blood pressure. *Hypertension*. 2024;81(11):e149–60.
51. McMahon EJ, Bauer JD, Hawley CM, Isbel NM, Stowasser M, Johnson DW, et al. A randomized trial of dietary sodium restriction in CKD. *J Am Soc Nephrol*. 2013;24(12):2096–103.
52. George J, Majeed W, Mackenzie IS, Macdonald TM, Wei L. Association between cardiovascular events and sodium-containing effervescent, dispersible, and soluble drugs: nested case-control study. *BMJ*. 2013;347:f6954.
53. Perrin G, Korb-Savoldelli V, Karras A, Danchin N, Durieux P, Sabatier B. Cardiovascular risk associated with high sodium-containing drugs: a systematic review. *PLoS ONE*. 2017;12(7):e0180634.
54. Neal B, Wu Y, Feng X, Zhang R, Zhang Y, Shi J, et al. Effect of salt substitution on cardiovascular events and death. *N Engl J Med*. 2021;385(12):1067–77.
55. Filippini T, Naska A, Kasdagli MI, Torres D, Lopes C, Carvalho C, et al. Potassium intake and blood pressure: a dose-response meta-analysis of randomized controlled trials. *J Am Heart Assoc*. 2020;9(12):e015719.
56. O'Donnell M, Mente A, Rangarajan S, McQueen MJ, Wang X, Liu L, et al. Urinary sodium and potassium excretion, mortality, and cardiovascular events. *N Engl J Med*. 2014;371(7):612–23.

57. Appel LJ, Moore TJ, Obarzanek E, Vollmer WM, Svetkey LP, Sacks FM, et al. A clinical trial of the effects of dietary patterns on blood pressure. DASH Collaborative Research Group. *N Engl J Med.* 1997;336(16):1117–24.
58. Smith PJ, Sherwood A, Hinderliter AL, Mabe S, Watkins LL, Craighead L, et al. Lifestyle modification and cognitive function among individuals with resistant hypertension: cognitive outcomes from the TRIUMPH trial. *J Hypertens.* 2022;40(7):1359–68.
59. Sacks FM, Appel LJ, Moore TJ, Obarzanek E, Vollmer WM, Svetkey LP, et al. A dietary approach to prevent hypertension: a review of the Dietary Approaches to Stop Hypertension (DASH) Study. *Clin Cardiol.* 1999;22(7 Suppl):III6–10.
60. Crump C, Sundquist J, Winkleby MA, Sundquist K. Interactive effects of physical fitness and body mass index on risk of stroke: a national cohort study. *Int J Stroke.* 2016;11(6):683–94.
61. Pescatello LS. Exercise measures up to medication as antihypertensive therapy: its value has long been underestimated. *Br J Sports Med.* 2019;53(14):849–52.
62. Lopes S, Mesquita-Bastos J, Garcia C, Bertoquini S, Ribau V, Teixeira M, et al. Effect of exercise training on ambulatory blood pressure among patients with resistant hypertension: a randomized clinical trial. *JAMA Cardiol.* 2021;6(11):1317–23.
63. Lopes S, Mesquita-Bastos J, Garcia C, Leitao C, Ribau V, Teixeira M, et al. Aerobic exercise improves central blood pressure and blood pressure variability among patients with resistant hypertension: results of the EnRich trial. *Hypertens Res.* 2023;46(6):1547–57.
64. Cruz LG, Bocchi EA, Grassi G, Guimaraes GV. Neurohumoral and endothelial responses to heated water-based exercise in resistant hypertensive patients. *Circ J.* 2017;81(3):339–45.
65. Chen L, Smith GD, Harbord RM, Lewis SJ. Alcohol intake and blood pressure: a systematic review implementing a Mendelian randomization approach. *PLoS Med.* 2008;5(3):e52.
66. Roerecke M, Kaczorowski J, Tobe SW, Gmel G, Hasan OSM, Rehm J. The effect of a reduction in alcohol consumption on blood pressure: a

systematic review and meta-analysis. *Lancet Public Health*. 2017;2(2):e108–e20.

67. Moura AF, Moura-Neto JA, Rodrigues CIS, Miranda MO, Carvalho TC, Paschoalin Carvalho NP, et al. Resistant hypertension: prevalence and profile of patients followed in a university ambulatory. *SAGE Open Med*. 2021;9:20503121211020892.

68. Webster R, Salam A, de Silva HA, et al. Fixed low-dose triple combination antihypertensive medication versus usual care for blood pressure control in patients with mild to moderate hypertension in Sri Lanka: a randomized clinical trial. *JAMA*. 2018;320:566–79.

69. Chow CK, Atkins ER, Hillis GS, et al. Initial treatment with a single pill containing quadruple combination of quarter doses of blood pressure medicines versus standard dose monotherapy in patients with hypertension (QUARTET): a phase 3, randomised, double-blind, active-controlled trial. *Lancet*. 2021;398:1043–52.

70. Dineva S, Uzunova K, Pavlova V, et al. Comparative efficacy and safety of chlorthalidone and hydrochlorothiazide-meta-analysis. *J Hum Hypertens*. 2019;33:766–74.

71. Roush GC, Ernst ME, Kostis JB, et al. Head-to-head comparisons of hydrochlorothiazide with indapamide and chlorthalidone: antihypertensive and metabolic effects. *Hypertension*. 2015;65:1041–6.

72. Roush GC, Holford TR, Guddati AK. Chlorthalidone compared with hydrochlorothiazide in reducing cardiovascular events: systematic review and network meta-analyses. *Hypertension*. 2012;59:1110–7.

73. Carey RM, Calhoun DA, Bakris GL, et al. Resistant hypertension: detection, evaluation, and management: a scientific statement from the American Heart Association. *Hypertension*. 2018;72:e53–90.

74. Olde Engberink RH, Frenkel WJ, van den Bogaard B, et al. Effects of thiazide-type and thiazide-like diuretics on cardiovascular events and mortality: systematic review and meta-analysis. *Hypertension*. 2015;65:1033–40.

75. Chen P, Chaugai S, Zhao F, Wang DW. Cardioprotective effect of thiazide-like diuretics: a meta-analysis. *Am J Hypertens*. 2015;28:1453–63.

76. Hripcsak G, Suchard MA, Shea S, et al. Comparison of cardiovascular and safety outcomes of chlorthalidone versus hydrochlorothiazide to treat hypertension. *JAMA Intern Med.* 2020;180:542–51.
77. Ishani A, Cushman WC, Leatherman SM, et al. Chlorthalidone versus hydrochlorothiazide for hypertension-cardiovascular events. *N Engl J Med.* 2022;387:2401–10.
78. Agarwal R, Sinha AD, Cramer AE, et al. Chlorthalidone for hypertension in advanced chronic kidney disease. *N Engl J Med.* 2021;385:2507–19.
79. Agarwal R, Sinha AD, Tu W. Chlorthalidone for resistant hypertension in advanced chronic kidney disease. *Circulation.* 2022;146:718–20.
80. Williams B, MacDonald TM, Morant S, et al. Spironolactone versus placebo, bisoprolol, and doxazosin to determine the optimal treatment for drug-resistant hypertension (PATHWAY-2): a randomised, double-blind, crossover trial. *Lancet.* 2015;386:2059–68.
81. Williams B, MacDonald TM, Morant SV, et al. Endocrine and haemodynamic changes in resistant hypertension, and blood pressure responses to spironolactone or amiloride: the PATHWAY-2 mechanisms substudies. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2018;6:464–75.
82. Krieger EM, Drager LF, Giorgi DMA, et al. Spironolactone versus clonidine as a fourth-drug therapy for resistant hypertension: the ReHOT randomized study (Resistant Hypertension Optimal Treatment). *Hypertension.* 2018;71:681–90.
83. Bazoukis G, Thomopoulos C, Tsioufis C. Effect of mineralocorticoid antagonists on blood pressure lowering: overview and meta-analysis of randomized controlled trials in hypertension. *J Hypertens.* 2018;36:987–94.
84. Chen C, Zhu XY, Li D, Lin Q, Zhou K. Clinical efficacy and safety of spironolactone in patients with resistant hypertension: a systematic review and meta-analysis. *Medicine.* 2020;99:e21694.
85. Sinnott SJ, Tomlinson LA, Root AA, et al. Comparative effectiveness of fourth-line antihypertensive agents in resistant hypertension: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Prev Cardiol.* 2017;24:228–38.
86. Tsujimoto T, Kajio H. Spironolactone use and improved outcomes in patients with heart failure with preserved ejection fraction with resistant hypertension. *J Am Heart Assoc.* 2020;9:e018827.

87. Takahashi S, Katada J, Daida H, et al. Effects of mineralocorticoid receptor antagonists in patients with hypertension and diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis. *J Hum Hypertens*. 2016;30:534–42.
88. Parthasarathy HK, Menard J, White WB, et al. A double-blind, randomized study comparing the antihypertensive effect of eplerenone and spironolactone in patients with hypertension and evidence of primary aldosteronism. *J Hypertens*. 2011;29:980–90.
89. Bolignano D, Palmer SC, Navaneethan SD, Strippoli GF. Aldosterone antagonists for preventing the progression of chronic kidney disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;CD007004.
90. Egan BM, Li J. Role of aldosterone blockade in resistant hypertension. *Semin Nephrol*. 2014;34:273–84.
91. Bazoukis G, Thomopoulos C, Tse G, Tsioufis C. Is there a blood pressure lowering effect of MRAs in heart failure? An overview and meta-analysis. *Heart Fail Rev*. 2018;23:547–53.
92. Pitt B, Reichek N, Willenbrock R, et al. Effects of eplerenone, enalapril, and eplerenone/enalapril in patients with essential hypertension and left ventricular hypertrophy: the 4E-left ventricular hypertrophy study. *Circulation*. 2003;108:1831–8.
93. Bakris G, Pergola PE, Delgado B, et al. Effect of KBP-5074 on blood pressure in advanced chronic kidney disease: results of the BLOCK-CKD study. *Hypertension*. 2021;78:74–81.
94. Wada T, Inagaki M, Yoshinari T, et al. Apararenone in patients with diabetic nephropathy: results of a randomized, double-blind, placebo-controlled phase 2 dose-response study and open-label extension study. *Clin Exp Nephrol*. 2021;25:120–30.
95. Ito S, Itoh H, Rakugi H, et al. Double-blind randomized phase 3 study comparing esaxerenone (CS-3150) and eplerenone in patients with essential hypertension (ESAX-HTN Study). *Hypertension*. 2020;75:51–8.
96. Bakris GL, Agarwal R, Anker SD, et al. Effect of finerenone on chronic kidney disease outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2020;383:2219–29.
97. Pitt B, Filippatos G, Agarwal R, et al. Cardiovascular events with finerenone in kidney disease and type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2021;385:2252–63.

98. Thomopoulos C, Bazoukis G, Tsioufis C, Mancia G. Beta-blockers in hypertension: overview and meta-analysis of randomized outcome trials. *J Hypertens*. 2020;38:1669–81.
99. Tsujimoto T, Sugiyama T, Shapiro MF, et al. Risk of cardiovascular events in patients with diabetes mellitus on beta-blockers. *Hypertension*. 2017;70:103–10.
100. Esler M, Kjeldsen SE, Pathak A, et al. Diverse pharmacological properties, trial results, comorbidity prescribing and neural pathophysiology suggest European hypertension guideline downgrading of beta-blockers is not justified. *Blood Press*. 2022;31:210–24.
101. McDonagh TA, Metra M, Adamo M, et al. 2021 ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J*. 2021;42:3599–726.
102. Desai R, Park H, Brown JD, et al. Comparative safety and effectiveness of aldosterone antagonists versus beta-blockers as fourth agents in patients with apparent resistant hypertension. *Hypertension*. 2022;79:2305–15.
103. Julius S, Palatini P, Kjeldsen SE, et al. Usefulness of heart rate to predict cardiac events in treated patients with high-risk systemic hypertension. *Am J Cardiol*. 2012;109:685–92.
104. Ruilope LM, Dukat A, Böhm M, et al. Blood-pressure reduction with LCZ696, a novel dual-acting inhibitor of the angiotensin II receptor and neprilysin: a randomised, double-blind, placebo-controlled, active comparator study. *Lancet*. 2010;375:1255–66.
105. Wang TD, Tan RS, Lee HY, et al. Effects of sacubitril/valsartan (LCZ696) on natriuresis, diuresis, blood pressures, and NT-proBNP in salt-sensitive hypertension. *Hypertension*. 2017;69:32–41.
106. Kario K, Sun N, Chiang FT, et al. Efficacy and safety of LCZ696, a first-in-class angiotensin receptor neprilysin inhibitor, in Asian patients with hypertension: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Hypertension*. 2014;63:698–705.
107. Zhang Y, Zhao X, Huang H, Li M. Network meta-analysis of sacubitril/valsartan for the treatment of essential hypertension. *Clin Res Cardiol*. 2022;112:855–67.
108. Williams B, Cockcroft JR, Kario K, et al. Effects of sacubitril/valsartan versus olmesartan on central hemodynamics in the elderly with systolic hypertension: the PARAMETER study. *Hypertension*. 2017;69:411–20.

109. McMurray JJ, Packer M, Desai AS, et al. Angiotensin-neprilysin inhibition versus enalapril in heart failure. *N Engl J Med*. 2014;371:993–1004.
110. Lyu TJ, Liu Y, Zhang H, et al. Clinical observation of sacubitril valsartan sodium in the treatment of resistant hypertension: a randomized clinical trial. *Front Cardiovasc Med*. 2022;9:1099043.
111. Jackson AM, Jhund PS, Anand IS, et al. Sacubitril-valsartan as a treatment for apparent resistant hypertension in patients with heart failure and preserved ejection fraction. *Eur Heart J*. 2021;42:3741–52.
112. Williams B, Mancia G, Spiering W, et al. 2018 ESC/ESH guidelines for the management of arterial hypertension. *Eur Heart J*. 2018;39:3021–104.
113. Dhaun N, Goddard J, Kohan DE, et al. Role of endothelin-1 in clinical hypertension: 20 years on. *Hypertension* 2008;52:452–9.
114. Schlaich MP, Bellet M, Weber MA, et al. Dual endothelin antagonist aprocitentan for resistant hypertension (PRECISION): a multicentre, blinded, randomised, parallelgroup, phase 3 trial. *Lancet* 2022;400:1927–37.
115. Bogman K, Schwab D, Delporte ML, et al. Preclinical and early clinical profile of a highly selective and potent oral inhibitor of aldosterone synthase (CYP11B2). *Hypertension* 2017;69:189–96.
116. Martin RE, Aebi JD, Hornsperger B, et al. Discovery of 4-aryl-5,6,7,8-tetrahydroisoquinolines as potent, selective, and orally active aldosterone synthase (CYP11B2) inhibitors: in vivo evaluation in rodents and cynomolgus monkeys. *J Med Chem* 2015;58:8054–65.
117. Freeman MW, Halvorsen YD, Marshall W, et al. Phase 2 trial of baxdrostat for treatment-resistant hypertension. *N Engl J Med* 2023;388:395–405.
118. Kumbhani DJ. Efficacy and safety of baxdrostat in patients with uncontrolled hypertension – HALO. 2023.
119. Dey S, Frishman WH, Aronow WS. Baxdrostat: an aldosterone synthase inhibitor for the treatment of systemic hypertension. *Cardiol Rev* 2023.
120. Laffin LJ, Rodman D, Luther JM, et al. Aldosterone synthase inhibition with lorundrostat for uncontrolled hypertension: the Target-HTN randomized clinical trial. *JAMA* 2023;330:1140–50.

121. Lauder L, Azizi M, Kirtane AJ, et al. Device-based therapies for arterial hypertension. *Nat Rev Cardiol*. 2020;17:614–28.
122. DiBona GF, Esler M. Translational medicine: the antihypertensive effect of renal denervation. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 2010;298:R245–53.
123. Bhatt DL, Kandzari DE, O'Neill WW, et al. A controlled trial of renal denervation for resistant hypertension. *N Engl J Med*. 2014;370:1393–401.
124. Desch S, Okon T, Heinemann D, et al. Randomized sham-controlled trial of renal sympathetic denervation in mild resistant hypertension. *Hypertension*. 2015;65:1202–8.
125. Mathiassen ON, Vase H, Bech JN, et al. Renal denervation in treatment-resistant essential hypertension. A randomized, SHAM-controlled, double-blinded 24-h blood pressure-based trial. *J Hypertens*. 2016;34:1639–47.
126. Kandzari DE, Bhatt DL, Brar S, et al. Predictors of blood pressure response in the SYMPLICITY HTN-3 trial. *Eur Heart J*. 2015;36:219–27.
127. Azizi M, Sapoval M, Gosse P, et al. Optimum and stepped care standardised antihypertensive treatment with or without renal denervation for resistant hypertension (DENERHTN): a multicentre, open-label, randomised controlled trial. *Lancet*. 2015;385:1957–65.
128. Barbato E, Azizi M, Schmieder RE, et al. Renal denervation in the management of hypertension in adults. A clinical consensus statement of the ESC Council on Hypertension and the European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI). *EuroIntervention*. 2023;18:1227–43.
129. Azizi M, Sanghvi K, Saxena M, et al. Ultrasound renal denervation for hypertension resistant to a triple medication pill (RADIANCE-HTN TRIO): a randomised, multicentre, single-blind, sham-controlled trial. *Lancet*. 2021;397:2476–86.
130. Azizi M, Mahfoud F, Weber MA, et al. Effects of renal denervation versus sham in resistant hypertension after medication escalation: prespecified analysis at 6 months of the RADIANCE-HTN TRIO randomized clinical trial. *JAMA Cardiol*. 2022;7:1244–52.
131. Marin F, Fezzi S, Gambaro A, et al. Insights on safety and efficacy of renal artery denervation for uncontrolled-resistant hypertension in a high-risk population with chronic kidney disease: first Italian real-world experience. *J Nephrol*. 2021;34:1445–55.

132. Scalise F, Sole A, Singh G, et al. Renal denervation in patients with end-stage renal disease and resistant hypertension on long-term haemodialysis. *J Hypertens*. 2020;38:936–42.
133. Townsend RR, Walton A, Hettrick DA, et al. Review and meta-analysis of renal artery damage following percutaneous renal denervation with radiofrequency renal artery ablation. *EuroIntervention*. 2020;16:89–96.
134. Bhatt DL, Vaduganathan M, Kandzari DE, et al. Long-term outcomes after catheter-based renal artery denervation for resistant hypertension: final follow-up of the randomised SYMPPLICITY HTN-3 Trial. *Lancet*. 2022;400:1405–16.
135. Mahfoud F, Kandzari DE, Kario K, et al. Long-term efficacy and safety of renal denervation in the presence of antihypertensive drugs (SPYRAL HTN-ON MED): a randomised, sham-controlled trial. *Lancet*. 2022;399:1401–10.
136. Rader F, Kirtane AJ, Wang Y, et al. Durability of blood pressure reduction after ultrasound renal denervation: three-year follow-up of the treatment arm of the randomised RADIANCE-HTN SOLO trial. *EuroIntervention*. 2022;18:e677–85.
137. Al Ghorani H, Kulenthiran S, Recktenwald MJM, et al. 10-Year outcomes of catheter-based renal denervation in patients with resistant hypertension. *J Am Coll Cardiol*. 2023;81:517–19.
138. Sesa-Ashton G, Nolde JM, Muelle I, et al. Catheter-based renal denervation: 9-year follow-up data on safety and blood pressure reduction in patients with resistant hypertension. *Hypertension*. 2023;80:811–19.
139. Mahfoud F, Mancia G, Schmieder RE, et al. Cardiovascular risk reduction after renal denervation according to time in therapeutic systolic blood pressure range. *J Am Coll Cardiol*. 2022;80:1871–80.

CAPÍTULO 12

ABORDAGEM INTERVENCIONISTA OU CIRÚRGICA? DESAFIOS DA REVASCULARIZAÇÃO CORONÁRIA NO PACIENTE DIABÉTICO

Eder Voltolini

RESUMO

A escolha da estratégia de revascularização em pacientes diabéticos com doença arterial coronariana (DAC) multivascularizada continua sendo um dos principais desafios na cardiologia intervencionista e cirúrgica. Evidências robustas, incluindo o estudo FREEDOM, demonstram que o enxerto de revascularização do miocárdio (CABG) proporciona melhores desfechos clínicos de longo prazo em comparação com a intervenção coronariana percutânea (ICP) nesses pacientes, particularmente na redução da mortalidade e de eventos cardiovasculares adversos maiores (MACE). A aterosclerose coronariana em pacientes diabéticos é caracteristicamente difusa, com maior carga de placas e envolvimento multivascularizado, tornando a ICP menos eficaz em termos de durabilidade do tratamento, especialmente em DAC complexa (SYNTAX Score ≥ 33). Apesar dos avanços na tecnologia de stents farmacológicos, a taxa de revascularização repetida e a progressão da doença continuam sendo limitações da ICP. No entanto, para pacientes com anatomia favorável, como doença menos extensa e ausência de comprometimento do tronco da coronária esquerda, a ICP pode representar uma alternativa viável, especialmente em indivíduos com contraindicações cirúrgicas. Por outro lado, o CABG, especialmente quando realizado com enxertos arteriais (artéria torácica interna e radial), demonstra benefícios superiores em termos de patência dos enxertos e redução de mortalidade cardiovascular. A revascularização completa proporcionada pelo bypass arterial melhora a perfusão miocárdica a longo prazo, reduzindo a necessidade de novas intervenções. No entanto, o procedimento cirúrgico está associado a riscos perioperatórios significativos, como infecção de ferida operatória, acidente vascular cerebral e disfunção renal, que devem ser cuidadosamente avaliados na estratificação do risco cirúrgico. A decisão terapêutica deve ser baseada em uma avaliação multidisciplinar, envolvendo cardiologistas clínicos, intervencionistas e cirurgiões cardíacos, levando em consideração o perfil clínico do paciente, a complexidade anatômica da DAC e a viabilidade da revascularização cirúrgica. A abordagem individualizada e guiada por escores prognósticos, como SYNTAX e EuroSCORE II, continua sendo fundamental para otimizar os desfechos em pacientes diabéticos com DAC avançada.

Palavras-chave: Diabetes mellitus. Revascularização miocárdica. Stents farmacológicos. Aterosclerose. Intervenção coronária percutânea.

1. PANORAMA MUNDIAL

Atualmente, o diabetes mellitus (DM) afeta aproximadamente 537 milhões de adultos em todo o mundo, número que pode chegar a 643 milhões até 2030 e ultrapassar 783 milhões até 2045, segundo a International Diabetes Federation (IDF). O diabetes mellitus tipo 2 (DM2), relacionado ao sedentarismo, obesidade e hábitos alimentares inadequados, corresponde a mais de 90% dos casos e cresce especialmente em países de baixa e média renda. Além da alta prevalência, a doença é uma das principais causas de mortalidade global, sendo responsável por 6,7 milhões de mortes em 2021¹.

O DM também está fortemente associado a doenças cardiovasculares (DCVs), insuficiência renal, neuropatia, retinopatia e amputações, impactando significativamente a qualidade de vida dos pacientes. Estima-se que 50% das pessoas com diabetes tipo 2 não sabem que têm a doença, o que atrasa o diagnóstico e favorece o desenvolvimento de complicações graves, incluindo a doença arterial coronariana (DAC), que exige gerenciamento médico de fatores de risco e, em certos casos, a utilização de estratégias intervencionistas, como intervenção coronária percutânea (ICP) e enxerto de revascularização da artéria coronária (CABG), com o CABG historicamente tendo resultados superiores^{1,2}.

2. DOENÇA ARTERIAL CORONARIANA ACELERADA E DIABETES MELLITUS

O ambiente fisiopatológico no DM confere um alto risco de aterosclerose e leva a lesões coronárias complexas com envolvimento multissegmentar e multivascular^{3,4}. Placas ateroscleróticas no DM têm uma maior predisposição para ulceração⁵. A artéria descendente anterior esquerda é mais gravemente afetada, enquanto a rede de vasos colaterais é pouco desenvolvida – variantes anatômicas apresentam maior risco de resultados piores⁶.

A hiperglicemia leva à formação de produtos finais de glicosilação avançada (AGEs), que alteram proteínas e lipídios da superfície celular, causando anormalidades de sinalização e estresse oxidativo excessivo, além de reduzir a complacência da parede vascular. O DM promove a ativação da proteína quinase C (PKC) e a produção de di-acilglicerol (DAG). PKC/DAG aceleram a aterosclerose e promovem a inflamação e o recrutamento de células musculares lisas⁸. A ativação da PKC também diminui a produção de óxido nítrico (NO) endotelial, com a inibição da NO sintase endotelial (eNOS), e aumenta a produção de endotelina, inibindo assim a vasodilatação e elevando o estresse oxidativo⁹.

O DM promove inflamação vascular ao aumentar a expressão de genes pró-inflamatórios como o fator nuclear-κB (NF-κB), que impulsiona o recrutamento de leucócitos e músculos lisos e estimula a captação de lipídios

por macrófagos. Também acelera a remodelação vascular ao ativar metaloproteinases de matriz (MMP-1 e 2), levando à fisiologia vulnerável da placa e aumenta o risco de trombose e ruptura. Coexiste com a obesidade e a hipertensão, como parte da síndrome metabólica, ambas as quais aumentam o risco de DAC. O metabolismo lipídico é alterado no DM¹⁰.

A hipertrigliceridemia é a dislipidemia mais comum associada ao DM e exerce, indiretamente, efeitos aterogênicos por meio do metabolismo da lipoproteína rica em triglicerídeos (TGRL). Partículas menores de colesterol de lipoproteína de baixa densidade (LDL-C) no DM oxidam com mais facilidade e, com isso, ampliam seu potencial aterosclerótico e facilitam a absorção pela parede vascular¹¹. Componentes lipídicos protetores, como o colesterol de lipoproteína de alta densidade (HDL-C) e a apolipoproteína A1, têm níveis diminuídos no DM¹².

Outra consequência, gerada pela doença, é o aumento da atividade plaquetária^{13,14}. A hiperglicemia promove a expressão de tromboxano (TxA2), glicoproteína-p e fator von-Willebrand (vWF) – ativadores da adesão e atividade plaquetária^{15,16}. O DM compromete a responsividade plaquetária ao NO e aos agentes prostaglandina/2 (PGI2), que suprimem a ativação plaquetária. O DM altera o perfil do receptor plaquetário, diminuindo a eficácia do medicamento antiplaquetário¹⁷.

2.1 Fatores de risco para doença arterial coronariana no diabetes

A progressão da DAC é acelerada no diabetes, devido à aterosclerose rápida, reatividade prejudicada da parede vascular, níveis elevados de lipídios circulantes e perfil plaquetário trombogênico. A imagem intravascular e a histopatologia demonstram diminuição da espessura da capa fibrosa, maior carga lipídica, de cálcio e inflamatória em placas ateroscleróticas em pacientes com DM, variantes histológicas que preveem um maior risco de ocorrência de eventos adversos nessas placas^{18,19}.

2.2 Tratamento da doença arterial coronária estável no diabetes mellitus

A terapia médica ideal (TMO) é a pedra angular do tratamento estável da DAC. A terapêutica médica baseada em diretrizes demonstrou resultados semelhantes em comparação com estratégias intervencionistas em muitos ensaios de larga escala, incluindo os ensaios COURAGE²⁰ e ISCHEMIA²¹. A TMO também é a terapia inicial para DAC no DM. O BARI-2D²² e a subanálise do ensaio COURAGE não mostraram nenhum benefício significativo da adição de intervenções sobre a TMO – com a exceção da redução de eventos cardiovasculares na coorte CABG + TMO no BARI-2D. O atual tratamento antidiabético inclui inibidores do transportador de sódio-glicose-2 (SGLT-2) e agonistas do peptídeo semelhante ao glucagon (GLP)-1, que fornecem melhora significativa nos resultados cardiovasculares combinados em pacientes com DM²³⁻²⁵.

A terapia antiplaquetária é outro componente essencial do tratamento da DAC e a eficácia dos agentes antiplaquetários no DM difere em

comparação com pacientes sem DM, exigindo uma seleção cuidadosa dos medicamentos. O tratamento ideal da hiperlipidemia e da hipertensão é importante para diminuir o risco de eventos cardiovasculares no DM, especialmente após ICP²⁶.

Intervenções processuais para o tratamento da DAC no DM são recomendadas apenas em situações particulares, conforme ilustrado na Tabela 1. Uma avaliação abrangente da DAC no diabetes usando testes não invasivos é necessária para definir o risco e dar suporte à tomada de decisão intervencionista. Isso pode ocorrer na forma de avaliação dinâmica, incluindo radionuclídeo, eletrocardiografia, teste de estresse baseado em ecocardiografia; ou anatômica – angiografia por tomografia computadorizada coronária (CCTA). A seleção apropriada de pacientes e procedimentos depende dos resultados dos testes e dos desfechos esperados²⁷.

Tabela 1 – Indicações de utilização de ICP ou CABG no tratamento da DAC estável no DM^{28,29}.

- Síndromes coronárias agudas
- Sintomas anginosos refratários à terapia anginosa médica
- Grande área de isquemia no teste funcional cardíaco
- Disfunção cardíaca grave que causa doença multiarterial ou sintomas anginosos graves
- Doença grave da artéria coronária principal esquerda ou da artéria coronária descendente anterior esquerda

A terapia médica ideal é a linha inicial de tratamento da DAC estável no DM e inclui medicamentos antidiabéticos, como inibidores de SGLT-2/análogos de GLP-1, estatinas, anti-hipertensivos e agentes antiplaquetários.

3. DIABETES MELLITUS E DOENÇAS ARTERIAIS

3.1 Doença multiarterial

A maioria das evidências que comparam estratégias de revascularização em pacientes com DM vem de ensaios envolvendo pacientes com doença cardíaca isquêmica estável (DISC) e doença coronária multiarterial. Os ensaios Bypass Angioplasty Revascularization Investigation (BARI)³⁰ e BARI 2 Diabetes (BARI 2D)²² sugeriram que a CABG poderia ser superior à ICP nessa população. O ensaio Future Revascularization Evaluation in Patients with Diabetes Mellitus: Optimal Management of Multivessel Disease (FREEDOM)³¹, no entanto, foi o primeiro ensaio randomizado com poder adequado a comparar essas duas estratégias em pacientes com DM.

Um total de 1.900 pacientes foram inscritos e acompanhados durante um período médio de 3,8 anos. A idade média na randomização foi de 63 anos, sendo 30% mulheres, hemoglobina glicada média (HbA1c) de 7,8%, com aproximadamente um terço recebendo prescrição de insulina e mais de 80% com doença de três vasos – os demais tinham doença de dois vasos.

Quando comparado ao ICP, o CABG apresentou a menores taxas do composto de mortalidade por todas as causas, IM e acidente vascular cerebral e IM, com um pequeno aumento no número de acidentes vasculares cerebrais³¹.

Um acompanhamento de longo prazo (7,5 anos) do estudo FREEDOM foi realizado e o CABG, comparado ao PCI, foi associado a menores taxas de mortalidade por todas as causas. Interação significativa foi relatada para pacientes com menos de 63 anos, fumantes e habitantes da América do Norte³². Esses subgrupos, aparentemente, tiveram benefícios mais substanciais de longo prazo com CABG, o que pode ser importante ao tomar decisões clínicas. A maioria dos procedimentos de ICP no estudo FREEDOM foi realizada com stents liberadores de fármacos (DES) de primeira geração³¹.

Alguns pesquisadores consideram que o uso de stents de nova geração poderia registrar resultados semelhantes ao CABG em pacientes com DM³³. Dados observacionais e meta-análises não apoiaram totalmente essa alegação, especialmente quando a revascularização completa não é alcançada com ICP³⁴. O envolvimento multiarterial da árvore coronária em pacientes com DM pode ser a razão para a superioridade do CABG. Embora stents mais novos possam reduzir complicações locais (como reestenose), eles ainda são uma intervenção focal³⁵.

O estudo Randomized Comparison of Coronary Artery Bypass Surgery and Everolimus-Eluting Stent Implantation in the Treatment of Patients with Multivessel Coronary Artery Disease (BEST)³⁶ randomizou 880 pacientes com doença coronária multiarterial para serem submetidos a CABG ou ICP com um stent liberador de everolimus – dispositivo médico usado para tratar artérias coronárias estreitadas – de segunda geração. O estudo foi interrompido precocemente devido ao baixo recrutamento e a não inferioridade do ICP não foi reivindicada. No subgrupo com DM (40% dos pacientes), uma menor taxa do composto de morte por todas as causas, IM e revascularização repetida foi observada nos pacientes CABG versus ICP em um acompanhamento mediano de 4,6 anos.

Uma grande análise, incluindo aproximadamente 190.000 pacientes com 65 anos de idade ou mais da American College of Cardiology Foundation (ACCF), da Society of Thoracic Surgeons (STS), dos bancos de dados Medicare e Medicaid, relatou menor mortalidade em quatro anos em pacientes submetidos a CABG versus ICP. Esse resultado foi observado em vários subgrupos, incluindo pacientes com DM com prescrição de insulina ou não³⁷.

Head et al³⁸ relataram dados obtidos nos principais ensaios de revascularização coronária em uma análise individual de 11.518 pacientes. Quando comparado ao CABG, o ICP foi relacionado a uma maior probabilidade de mortalidade por todas as causas, em cinco anos, em pacientes com DM e doença coronária multiarterial. Por outro lado, o ICP foi associado a taxas significativamente menores de acidente vascular cerebral

em cinco anos em comparação ao CABG, especialmente em pacientes com DM. Uma análise histórica de toda a população (com ou sem DM) sugeriu que o risco aumentado de acidente vascular cerebral após CABG é mais evidente nos primeiros 30 dias após o procedimento. As taxas de acidente vascular cerebral do 31º dia a cinco anos foram comparáveis entre ICP e CABG.

Os condutos arteriais têm melhor permeabilidade a longo prazo quando comparados aos enxertos venosos, mas o uso de enxerto bilateral de artéria mamária interna em pacientes com DM ainda é discutível, dadas as preocupações com infecção da ferida esternal³⁹. Faltam evidências randomizadas especificamente para pacientes com DM. No Arterial Revascularization Trial (ART)⁴⁰, apesar das altas taxas de crossover, o enxerto de artéria mamária interna bilateral (BIMA), comparado ao enxerto mamário interno único, não gerou melhores resultados nem na população geral nem no subgrupo com DM.

3.2 Doença de um ou dois vasos

Pacientes com DM apresentam mais frequentemente DAC difusa e multiarterial, enquanto o envolvimento focal ou de um único vaso não é tão comum nessa população. Como resultado, a maioria dos ensaios clínicos sobre revascularização coronária em pacientes com DM incluiu apenas aqueles com doença coronária multiarterial⁴¹.

Uma análise conjunta dos ensaios FREEDOM, BARI-2D e Clinical Outcomes Utilizing Revascularization and Aggressive Drug Evaluation (COURAGE) comparou desfechos cardiovasculares em 5.034 pacientes com DM após CABG versus ICP, de acordo com o número de vasos doentes. Embora nenhuma interação formal tenha sido observada, 1.150 pacientes com doença de vaso único aparentemente tinham um risco semelhante do composto de morte, IM e acidente vascular cerebral com CABG versus ICP, enquanto CABG levou a melhores resultados em pacientes com doença de três vasos. Nenhuma diferença foi relatada para pacientes com envolvimento de artéria descendente anterior esquerda (LAD) única, embora a estimativa pontual tendesse a favorecer CABG⁴².

Pacientes com doença de dois vasos, por sua vez, não apresentaram benefício diferencial com CABG versus ICP nos estudos FREEDOM e BEST. Nesses estudos, o IC para a comparação CABG vs. ICP cruza a linha unitária em pacientes com doença de dois vasos, mas não naqueles com doença de três vasos, embora nenhuma interação tenha sido observada^{31,36}. Na análise combinada de ensaios, pacientes com doença de dois vasos apresentaram resultados semelhantes com CABG vs. ICP, independentemente da localização angiográfica das lesões⁴².

As diretrizes de prática clínica consideram a possibilidade de revascularização com ICP em pacientes com DM e anatomia coronária menos complexa^{43,44}. O The American College of Cardiology/ American Heart Association 2017 Appropriate Use Criteria for Coronary Revascularization in

Patients with Stable Ischemic Heart Disease⁴⁵ faz recomendações de escolha entre ICP e CABG em pacientes com doença de dois vasos e DM, dependendo do envolvimento da LAD, identificados em testes não invasivos e sintomas. A ICP pode ser apropriada em pacientes com DM e doença de dois vasos.

O escore SYnergy between PCI with Taxus and Cardiac Surgery (SYNTAX) é outro método de análise da complexidade anatômica coronária e da complexidade antecipada da ICP. Seu uso é recomendado em diretrizes de prática clínica⁴⁶. Escores SYNTAX baixos correspondem a baixa carga anatômica da doença com implantação de stent tecnicamente ótima prevista, enquanto escores altos envolvem alta carga anatômica da doença com lesões que podem não ser facilmente passíveis de implantação de stent tecnicamente ótima. Particularmente em pacientes com DM do estudo FREEDOM, o escore SYNTAX foi um preditor independente do composto de morte, IM, acidente vascular cerebral e revascularização repetida (MACCE) em pacientes com ICP – que apresentaram um aumento de 2% no MACCE para cada aumento de uma unidade no escore SYNTAX –, mas não nos pacientes de CABG. A incidência de MACCE foi maior no braço ICP do que no braço CABG em todos os estratos de pontuação SYNTAX⁴⁷.

3.3 Doença do tronco da coronária esquerda

A maioria das evidências sobre revascularização de pacientes com DM e doença do tronco da coronária esquerda é obtida de análises de subgrupos de ensaios clínicos, uma vez que nenhum estudo até o momento se concentrou apenas nessa população⁴⁸. Embora sejam as melhores evidências disponíveis, esses resultados devem ser analisados com cautela, pois podem não ter informações adequadas para o subgrupo com DM⁴⁹.

Em uma análise conjunta dos ensaios SYNTAX, Premier of Randomized Comparison of Bypass Surgery versus Angioplasty Using Sirolimus-Eluting Stent in Patients with Left Main Coronary Artery Disease (PRECOMBAT) e BEST, nenhuma diferença nas taxas de cinco anos do composto de morte, IM ou acidente vascular cerebral foi observada em pacientes com DM e doença do tronco da coronária esquerda, independentemente do escore SYNTAX⁵⁰.

O ensaio Evaluation of XIENCE versus Coronary Artery Bypass Surgery for Effectiveness of Left Main Revascularization (EXCEL)⁵¹ randomizou 1.905 pacientes com doença do tronco da coronária esquerda para serem submetidos a CABG ou ICP com DES de segunda geração. Os pacientes tinham pontuação SYNTAX baixa ou intermediária e a randomização foi estratificada para a presença de DM (30% de toda a população).

Em uma análise de subgrupo pré-especificada deste estudo, a ocorrência do composto de morte por todas as causas, acidente vascular cerebral ou IM em três anos foi 60% maior em pacientes com DM, confirmando ainda mais o papel do DM nos resultados de longo prazo após

revascularização coronária. Nenhuma interação foi encontrada entre a estratégia de revascularização e DM em relação à ocorrência do composto de morte por todas as causas, acidente vascular cerebral ou IM em três anos. Em pacientes com DM e escore SYNTAX mais alto, a mortalidade por todas as causas em três anos foi maior após ICP em comparação à CABG, sem, no entanto, uma interação significativa entre o escore SYNTAX e a estratégia de revascularização⁵².

Na meta-análise de Head et al³⁸, CABG e ICP resultaram em taxas de mortalidade semelhantes em cinco anos em pacientes com DM e doença do tronco principal esquerdo. Na ausência de doença coronária multiarterial concomitante, o DM pode não ser um bom discriminador prognóstico ao escolher entre ICP e CABG em pacientes com doença do tronco principal esquerdo⁵³.

4. DIABETES MELLITUS E SÍNDROME CORONARIANA AGUDA

Somente nos Estados Unidos, cerca de um terço dos pacientes com síndrome coronária aguda (SCA) sem supradesnívelamento do segmento ST são submetidos a CABG, um número que tem se mantido estável nos últimos anos. Em pacientes com anatomia coronária mais complexa – doença de três vasos com envolvimento da LDA proximal) –, essa proporção é maior (quase 60%), enquanto em pacientes com anatomia menos grave (doença de dois vasos sem envolvimento da LDA proximal), esse número cai para aproximadamente 15%⁵⁴.

A maioria das evidências para revascularização coronária em pacientes com DM foi obtida na população com doença cardíaca isquêmica (DCI) estável e há apenas algumas análises até o momento no cenário de síndrome coronariana aguda (SCA). Uma grande análise observacional baseada em registro combinou todos os procedimentos de revascularização realizados na população com DM e doença coronária multiarterial na província de British Columbia, Canadá, de 2007 a 2014⁵⁵.

Um total de 3.017 procedimentos foram realizados após uma SCA, correspondente a um total de 1.966 ICPs e 1.051 CABGs. O CABG, comparado a ICP, foi associado a menores taxas de 30 dias do composto de morte por todas as causas, IM e acidente vascular cerebral, menores taxas de IM, taxas semelhantes de morte e aumento nas taxas de acidente vascular cerebral. Este benefício inicial do CABG sobre PCI nos primeiros 30 dias após o procedimento não é comumente observado em ensaios com a população SIHD e merece avaliação adicional. Entre 31 dias e 5 anos, o CABG foi relacionado a menores taxas de morte por todas as causas, IM e acidente vascular cerebral, morte por todas as causas, IM, revascularização repetida, além de taxas semelhantes de AVC⁵⁵.

5. DIABETES MELLITUS E DOENÇA RENAL CRÔNICA

Pacientes com DM e doença renal crônica (DRC) representam uma população com grande risco de doença cardíaca coronariana (DCC), eventos

isquêmicos e mortalidade frequentemente excluídos ou subrepresentados em ensaios clínicos. A melhor evidência sobre essa população vem de estudos observacionais ou subanálises de ensaios randomizados⁵⁶.

Em um estudo baseado em registro de centro único, pacientes com DM e doença coronária multiarterial foram estratificados de acordo com o estado da função renal – função renal normal, taxa de filtração glomerular estimada (TFGe) > 90 mL/min; DRC leve, TFGe 60-89 mL/min; DRC moderada, TFGe 30-59 mL/min – e estratégia de revascularização, referentes a CABG, ICP ou terapia médica isoladamente. No estrato de DRC leve, a terapia médica, comparada ao CABG, foi relacionada a uma taxa maior do composto de morte, IM e revascularização repetida em 5,4 anos. No estrato de DRC moderada, nenhuma diferença foi observada entre as estratégias de revascularização⁵⁷.

Em uma análise de subgrupo FREEDOM de pacientes com ou sem DRC – definida como eGFR <60mL/min/1,72m² –, os benefícios do CABG sobre a ICP com DES foram preservados em pacientes com DM e DRC ao longo de um acompanhamento, em média, de 3,8 anos. O desfecho primário de morte por todas as causas, IM e acidente vascular cerebral vascular foi de 26,0% no grupo CABG versus 35,6% no grupo ICP, sem evidência de interação⁵⁸. A análise conjunta dos ensaios FREEDOM, BARI 2D e COURAGE, com 1.058 pacientes com DRC, não relatou nenhuma diferença nas taxas do composto de morte, IM e acidente vascular cerebral entre CABG e ICP⁵⁹. O estudo Taxus Element versus Xience Prime em uma população diabética (TUXEDO-Índia) randomizou 1.830 pacientes com DM para stents liberadores de everolimus versus stents liberadores de paclitaxel. Os pesquisadores observaram que os stents liberadores de paclitaxel não foram inferiores aos stents liberadores de everolimus em relação aos resultados de falha do vaso-alvo em 1 ano⁶⁰.

Em uma subanálise, o stents liberadores de everolimus foi superior ao stents liberadores de paclitaxel apenas em pacientes sem DRC – definida como TFGe igual ou superior a 60 mL/min/1,72 m² –, com interações significativas para os resultados de falha do vaso-alvo e o composto de morte, IM ou revascularização da lesão-alvo induzida por isquemia, após ajuste do escore de propensão⁶¹.

6. IMPORTÂNCIA DO CONTROLE DOS FATORES DE RISCO

O controle dos fatores de risco para a progressão da DAC é relevante no período pós-revascularização, seja com CABG ou ICP. Porém, atingir as metas exigidas pelas diretrizes é desafiador, mesmo no cenário de um ensaio randomizado⁶². No ensaio BARI-2D, apenas 7% dos pacientes tinham controlado os seis principais fatores de risco no início do estudo – ou seja, não fumar, colesterol não-HDL (lipoproteína de alta densidade) <130 mg/dL (3,4 mmol/L), triglicerídeos <150 mg/dL (1,7 mmol/L), HbA1c <7%, pressão arterial sistólica <130 mmHg e pressão arterial diastólica <80 mmHg⁶³.

A quantidade média de fatores de risco controlados aumentou de 3,5 no início do estudo para 4,2 em cinco anos, com a maior mudança no uso de medicamentos ocorrendo durante o primeiro ano de acompanhamento. Quando comparados a pacientes com seis fatores de risco sob controle em um ano, pacientes com 0 a 2 fatores de risco controlados tiveram risco significativamente maior de mortalidade por todas as causas e o composto de morte, IM e acidente vascular cerebral⁴³.

Uma publicação relatou os dados de mortalidade em 690 pacientes com DM do estudo COURAGE de acordo com o controle do fator de risco. Os alvos foram HbA1C <7,0%; pressão arterial sistólica <130 mmHg; colesterol de lipoproteína de baixa densidade (LDL) <85 ou 70 mg/dL (2,2 ou 1,8 mmol/L); controle de peso; não fumar; pelo menos 150 min/semana de atividade física; adesão a uma dieta saudável e balanceada. Os seguintes fatores foram significativamente associados à mortalidade: abstinência tabágica, atividade física, adesão a uma dieta saudável e controle glicêmico⁴⁴.

No estudo SYNTAX – com 1.800 pacientes com DM –, o uso de terapia médica ideal, correspondente a agentes antiplaquetários, estatinas, inibidores do sistema renina-angiotensina e betabloqueadores, foi relacionado a uma redução na mortalidade em cinco anos, independentemente da estratégia de revascularização⁶⁵. De acordo com os American Diabetes Association (ADA) Standards of Medical Care in Diabetes 2019 e a Diabetes Canada 2018 Clinical Practice Guideline, é aconselhável manter HbA1C ≤7,0%; pressão arterial <130/80 mmHg e prescrever estatinas em altas doses para reduzir o colesterol LDL a níveis pelo menos abaixo de 70 mg/dL^{66,67}.

7. IMPORTÂNCIA DO CONTROLE DA GLICOSE

Níveis elevados de glicose e HbA1c estão relacionados a piores resultados no período pós-operatório de cirurgia cardiovascular em pacientes com DM^{68,69}. A melhor estratégia para o controle ideal da glicose pós-operatória ainda é discutível, e nenhum benefício claro foi demonstrado em uma meta de glicose rigorosa (90 a 120 mg/dL, 5 a 6,5 mmol/L) em comparação a uma menos rigorosa (120 a 180 mg/dL, 6,5 a 10 mmol/L)⁷⁰, possivelmente devido aos potenciais efeitos deletérios da hipoglicemia em pacientes com DCV⁷¹⁻⁷³.

No Randomized Controlled Trial of Intensive Versus Conservative Glucose Control in Patients Undergoing Coronary Artery Bypass Graft Surgery (GLUCO-CABG)⁷⁴, nenhuma diferença nas complicações pós-operatórias, incluindo mortalidade, infecção, insuficiência respiratória, lesão renal aguda e eventos cardiovasculares, foi observada em pacientes pós-CABG com DM randomizados para uma meta intensiva de glicose (100 a 149 mg/dL) versus uma meta conservadora (141 a 180 mg/dL) na unidade de terapia intensiva. As taxas do composto de IM, insuficiência cardíaca congestiva e arritmias cardíacas também foram semelhantes entre os dois grupos. Por outro lado, pacientes com hiperglicemia, mas sem DM,

apresentaram uma taxa menor de complicações pós-operatórias quando randomizados para a meta intensiva de glicose.

No geral, o controle glicêmico parece desempenhar um papel importante na incidência de eventos cardiovasculares após uma ICP na maioria dos estudos, mas existem exceções^{75,76}. Pacientes com HbA1c >10,0% no momento da ICP apresentam mortalidade 50% maior em comparação a pacientes com HbA1c <7% após um acompanhamento médio de 5,4 anos⁷⁷. Em mulheres na pós-menopausa com SCA, a HbA1c mais baixa está associada a menor risco de eventos cardiovasculares, especialmente revascularização repetida⁷⁸.

O controle glicêmico de longo prazo após ICP também está associado a menores taxas de nova hospitalização cardíaca, angina recorrente e revascularização repetida em 12 meses⁷⁹. Em uma análise de propensão-pontuação pareada, pacientes com DM e HbA1c <7% em 2 anos após ICP, em comparação com aqueles com HbA1c ≥7%, apresentaram menores taxas de 7 anos do composto de morte cardiovascular, IM, acidente vascular cerebral ou revascularização repetida. Essa diferença foi motivada principalmente por uma diminuição na revascularização repetida e foi mais pronunciada em pacientes com revascularização incompleta⁸⁰.

8. NOVOS MEDICAMENTOS REDUTORES DE GLICOSE

Novos medicamentos redutores de glicose foram associados a uma menor incidência de eventos cardiovasculares. Os inibidores do cotransportador de sódio-glicose 2 (SGLT2) e os agonistas do receptor do peptídeo semelhante ao glucagon-1 (GLP-1) foram intensamente estudados em ensaios clínicos. Os inibidores do SGLT2 foram associados a menores taxas de MACE de 3 pontos (morte cardiovascular, IM não fatal, acidente vascular cerebral não fatal) com uma redução acentuada no composto de hospitalização por insuficiência cardíaca e morte cardiovascular para empagliflozina⁸¹, canagliflozina⁸² e dapagliflozina⁸³.

Quando comparados à terapia padrão para diabetes, os agonistas do receptor GLP-1 demonstraram segurança cardiovascular – incluindo lixisenatida⁸⁴ e exenatida⁸⁵ – e benefício na redução do composto de morte cardiovascular, infarto do miocárdio não fatal e acidente vascular cerebral não fatal, como é o caso de liraglutida⁸⁶, semaglutida⁸⁷, dulaglutida⁸⁸ e albiglutida⁸⁹. Todos os agonistas do receptor GLP-1 são administrados por via subcutânea, com uma versão oral de semaglutida disponível⁹⁰. Os mecanismos para benefício cardiovascular associados aos inibidores de SGLT2 e agonistas do receptor GLP-1 ainda não são totalmente compreendidos, mas não parecem estar relacionados exclusivamente ao controle glicêmico⁹¹.

Diretrizes americanas sobre prevenção primária de doenças cardiovasculares recomendaram que pacientes com DM e fatores de risco cardiovascular adicionais (prevenção primária) que requerem terapia de redução de glicose, apesar das modificações iniciais no estilo de vida e

metformina, podem receber prescrição de um inibidor de SGLT-2 ou um agonista do receptor de GLP-1 para melhorar o controle glicêmico e reduzir o risco cardiovascular⁹².

Da mesma forma, os American Diabetes Association (ADA) Standards of Medical Care in Diabetes 2019 afirmam que em pacientes com DM e doença cardiovascular aterosclerótica estabelecida (prevenção secundária), inibidores de SGLT2 ou agonistas do receptor de GLP-1, com benefício cardiovascular comprovado, são recomendados como parte da terapia anti-hiperglicêmica⁶⁷. Uma recomendação semelhante também pode ser encontrada nas Diabetes Canada Clinical Practice Guidelines⁶⁶.

O efeito desses medicamentos no tratamento da DAC em pacientes com DM pode alterar ainda mais o processo de tomada de decisão entre as opções de buscar terapia médica, ICP ou CABG, o que precisa ser avaliado em estudos randomizados. Dados dedicados sobre o uso desses agentes em pacientes com DM submetidos à revascularização coronária ainda são limitados. Uma subanálise post-hoc do estudo Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes (EMPA-REG OUTCOME)⁹³ comparou os resultados cardiovasculares em 1738 pacientes com DM e CABG anterior. A empagliflozina foi associada a reduções na mortalidade cardiovascular e por todas as causas, hospitalização por insuficiência cardíaca e incidência ou agravamento da doença renal. Esses resultados são consistentes com a população principal do estudo⁹³. É importante ressaltar que o uso perioperatório de inibidores de SGLT2 ainda é controverso, dado o risco de cetoacidose diabética euglicêmica, uma complicação rara, mas potencialmente grave⁹⁴.

Em relação aos agonistas do receptor GLP1, pequenos estudos sugerem melhor controle glicêmico e segurança cardiovascular quando usados no período perioperatório de CABG^{95,96}. Os agonistas do receptor GLP1 também podem proteger contra atordoamento miocárdico quando administrados por via intravenosa antes de uma ICP eletiva^{97,98}. Uma subanálise do estudo Liraglutide Effect and Action in Diabetes: Evaluation of Cardiovascular Outcome Results (LEADER)⁹⁹ não mostrou interação entre o principal desfecho cardiovascular – composto de morte cardiovascular, infarto do miocárdio não fatal ou acidente vascular cerebral não fatal – e cirurgia de revascularização do miocárdio prévia.

9. OUTRAS CONSIDERAÇÕES RELEVANTES

Uma proporção considerável de indivíduos diagnosticados com DAC sofre de DM ou pré-diabetes. Estudos anteriores mostraram que 6 a 30% dos pacientes com infarto agudo do miocárdio com supradesnívelamento do segmento ST (IAMCSST) são diagnosticados com DM na admissão ao hospital. Essa fração sobe para 50% se o diagnóstico for baseado em um teste oral de tolerância à glicose. Vários estudos concluíram que pacientes com DM têm um risco 2 a 3 vezes maior de mortalidade devido à DCI do que indivíduos não diabéticos¹⁰⁰.

O DM pode permanecer sem ser detectado por um longo período e a implementação tardia do tratamento, não raramente resultante do início indolor do infarto do miocárdio ou de doenças atípicas como consequência da neuropatia diabética, é um fator prognóstico negativo em pacientes cardíacos. Distúrbios do metabolismo de carboidratos pioram o prognóstico em pacientes com infarto do miocárdio, especialmente IAMCSST. A hiperglicemia se correlaciona com um aumento nos níveis de marcadores inflamatórios, como interleucinas pró-inflamatórias e o fator von Willebrand, maiores concentrações de ácidos graxos livres e hiperinsulinemia. Isso resulta em maior progressão da isquemia, maior incidência de arritmias com risco de vida e um aumento da necrose miocárdica. Além disso, a hiperglicemia, documentada na admissão ou durante a hospitalização, é um forte fator prognóstico negativo independente na SCA, tanto em pacientes com DM quanto em indivíduos não diabéticos¹⁰⁰.

9.1 Lesões ateroscleróticas nas artérias coronárias de pacientes diabéticos

Pacientes com DM são predispostos à aterosclerose precoce, sistêmica e de progressão dinâmica e, portanto, requerem revascularização com mais frequência. Eles também apresentam risco aumentado de doença coronária multiarterial, com tendência ao envolvimento do tronco da artéria coronária esquerda, estenose de segmentos arteriais distais, presença de placas ateroscleróticas com trombose vascular e calcificação. A circulação colateral é geralmente mal desenvolvida, e nenhuma dilatação compensatória do lúmen arterial é observada na proximidade da placa aterosclerótica. Todos esses distúrbios predis põem os pacientes a piores resultados clínicos de revascularização¹⁰¹.

9.2 ICP vs. CABG

Tanto o CABG quanto a ICP, com ou sem stents, são tipos alternativos de revascularização coronária. Esses dois métodos estão entre os procedimentos de cardiologia intervencionista mais difundidos realizados na Europa. O CABG continua sendo o tratamento de escolha em pacientes com doença de três vasos, estenose do tronco da artéria coronária esquerda e DAC disseminada, frequentemente associada à disfunção ventricular esquerda concomitante¹⁰².

Ensaio clínicos randomizados demonstraram que o tratamento intervencionista está associado a uma sobrevida mais longa do que uma abordagem conservadora. A ICP, por sua vez, é o método preferido de revascularização na maioria dos pacientes com doença de um único vaso, pois representa um menor risco de morbidade. O procedimento atenua os sinais de angina e isquemia miocárdica neste grupo de pacientes¹⁰².

Pacientes com DM submetidos à ICP com stents metálicos convencionais apresentam evidências clínicas e angiográficas de reestenose significativamente mais frequentes do que indivíduos não diabéticos. Os DES

provaram ser mais seguros do que os stents metálicos, e sua implantação em pacientes com DM resulta em menores taxas de revascularização repetida da mesma lesão ou vaso do que em indivíduos sem diabetes. A angioplastia coronária está associada a uma diminuição na mortalidade intra-hospitalar e na mortalidade em 6 meses, de 20 para 7% e de quase 35 para 12%, respectivamente¹⁰⁰.

Ensaio randomizados comparando ICP multiarterial – com angioplastia com balão ou implantação de um stent metálico – e CABG registraram a superioridade do CABG em pacientes com DM, resultando em maior sobrevida, menor incidência de infartos recorrentes e necessidade reduzida de reintervenção neste grupo de pacientes¹⁰⁰.

9.3 ICP com stents

A implantação de stents revestidos com fármacos na prática clínica indicou melhores resultados de revascularização percutânea em pacientes com DM. Uma meta-análise comparando os efeitos de DES e stents convencionais de metal descoberto, em subgrupos de pacientes diabéticos que participaram de alguns ensaios clínicos, revelou que o uso de DES promoveu uma redução de 80% no risco relativo de reestenose intra-stent durante o primeiro ano após o procedimento.

No entanto, se a terapia antiplaquetária dupla durou menos de 6 meses, as taxas de mortalidade de pacientes implantados com DES foram significativamente maiores do que em indivíduos tratados com BMS. Em contraste, os 2 grupos não diferiram em termos de taxas de mortalidade e a incidência de um ponto final composto (morte e infarto) se a terapia antiplaquetária dupla foi continuada por mais de 6 meses. Além disso, independentemente da duração da terapia antiplaquetária, a taxa de revascularização repetida para o mesmo vaso revelou-se marcadamente menor após o implante de DES do que após o implante de BMS¹⁰³.

O tipo de tratamento antidiabético também parece afetar o resultado da revascularização. Um grande ensaio clínico comparando os resultados do implante de stents liberadores de everolimus e stents liberadores paclitaxel indicou que os pacientes que não receberam insulina apresentaram menor risco de revascularização repetida da mesma lesão isquêmica após o implante de stents liberadores de everolimus. Por outro lado, o risco de revascularização repetida em indivíduos que receberam terapia com insulina foi menor após o implante de stents liberadores de paclitaxel. Essas descobertas confirmam que o tratamento antidiabético, especialmente a terapia com insulina, pode afetar significativamente os resultados clínicos em pacientes submetidos ao implante de DES¹⁰⁴.

9.4 Stents liberadores de fármacos

Os stents liberadores de fármacos são particularmente úteis na angioplastia coronária em pacientes com DM. Embora seu uso esteja associado a uma menor incidência de reestenose pós-revascularização, ele

também resulta em um risco maior de trombose aguda intra-stent. O implante de DES em pacientes com DM está associado a melhores resultados angiográficos e clínicos do que no caso de stents metálicos convencionais. Pacientes tratados com DES apresentam com menor frequência reestenose ou infarto do miocárdio recorrente e necessidade reduzida de angioplastia repetida¹⁰⁵.

9.5 Stents biodegradáveis

O uso de de stents revestidos com biopolímero na prática clínica está sendo cada vez mais relatado. Evidências preliminares sugerem que esses dispositivos podem representar um risco menor de trombose tardia intra-stent do que DES convencionais. A implantação de DES resulta em inflamação crônica da parede arterial, induzida pelo revestimento de polímero durável do stent, fato que, eventualmente, leva à trombose. Em contraste, a superfície dos novos stents biodegradáveis, que é exposta após a liberação de um agente antiproliferativo, se assemelha à superfície dos stents convencionais de metal descoberto, diminuindo o processo inflamatório¹⁰⁶.

Dados de três ensaios randomizados – comparando os resultados do tratamento com stents biodegradáveis e DES de liberação de sirolimus (ISAR-TEST 3, ISAR-TEST 4 e LEADERS) – foram analisados. A meta-análise, incluindo informações de um total de 4062 pacientes, mostrou que, em comparação com DES, os stents biodegradáveis têm melhor eficácia clínica e um melhor perfil de segurança durante um acompanhamento de quatro anos. Além disso, o uso de stents biodegradáveis foi associado a menor incidência de trombose tardia¹⁰⁶.

Porém, não está claro se a incidência de trombose foi menor quando os stents biodegradáveis foram comparados com stents farmacológicos de segunda geração. Consequentemente, nenhuma conclusão definitiva sobre a superioridade dos primeiros dispositivos deve ser formulada até que uma análise comparativa dos stents biodegradáveis com DES de segunda geração tenha sido conduzida¹⁰⁶.

REFERÊNCIAS

1. International Diabetes Federation (IDF). Type 2 diabetes and cardio-renal complications. Disponível em: https://idf.org/what-we-do/epidemiology-and-research/t2d_and_cardio-renal/
2. Cordero A, López-Palop R, Carrillo P, et al. Comparison of long-term mortality for cardiac diseases in patients with versus without diabetes mellitus. *Am J Cardiol* 2016; 117(7):1088–1094.
3. Sarwar N, Gao P, Seshasai SR, et al. Diabetes mellitus, fasting blood glucose concentration, and risk of vascular disease: a collaborative meta-analysis of 102 prospective studies. *Lancet* 2010; 375(9733): 2215–2222.

4. Wu TG and Wang L. Angiographic characteristics of the coronary artery in patients with type 2 diabetes. *Exp Clin Cardiol* 2002; 7(4): 199–200.
5. Kovarnik T, Chen Z, Mintz GS, et al. Plaque volume and plaque risk profile in diabetic vs. non-diabetic patients undergoing lipid-lowering therapy: a study based on 3D intravascular ultrasound and virtual histology. *Cardiovasc Diabetol* 2017; 16(1): 156.
6. Shen Y, Ding FH, Dai Y, et al. Reduced coronary collateralization in type 2 diabetic patients with chronic total occlusion. *Cardiovascular Diabetology* 2018; 17(1): 26.
7. Fishman SL, Sonmez H, Basman C, et al. The role of advanced glycation end-products in the development of coronary artery disease in patients with and without diabetes mellitus: a review. *Mol Med* 2018; 24(1): 59.
8. Rask-Madsen C and King GL. Proatherosclerotic mechanisms involving protein kinase C in diabetes and insulin resistance. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2005; 25(3): 487–496.
9. Rask-Madsen C and King GL. Mechanisms of disease: endothelial dysfunction in insulin resistance and diabetes. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab* 2007; 3(1): 46–56.
10. Mooradian AD. Dyslipidemia in type 2 diabetes mellitus. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab* 2009; 5(3): 150–159.
11. Gardner CD, Fortmann SP and Krauss RM. Association of small low-density lipoprotein particles with the incidence of coronary artery disease in men and women. *JAMA* 1996; 276(11): 875–881.
12. Mazzone T, Chait A and Plutzky J. Cardiovascular disease risk in type 2 diabetes mellitus: insights from mechanistic studies. *Lancet* 2008; 371(9626): 1800–1809.
13. Schoos MM, Dangas GD, Mehran R, et al. Impact of hemoglobin A1c levels on residual platelet reactivity and outcomes after insertion of coronary drug-eluting stents (from the ADAPT-DES Study). *Am J Cardiol* 2016; 117(2): 192–200.
14. Ferroni P, Basili S, Falco A, et al. Platelet activation in type 2 diabetes mellitus. *J Thromb Haemost* 2004; 2(8): 1282–1291.

15. Halushka PV, Rogers RC, Loadholt CB, et al. Increased platelet thromboxane synthesis in diabetes mellitus. *The Journal of Laboratory and Clinical Medicine* 1981; 97(1): 87–96.
16. Brunner D, Klinger J, Weisbort J, et al. Thromboxane, prostacyclin, beta-thromboglobulin, and diabetes mellitus. *Clinical Therapeutics* 1984; 6(5): 636–642.
17. Akai T, Naka K, Okuda K, et al. Decreased sensitivity of platelets to prostacyclin in patients with diabetes mellitus. *Horm Metab Res* 1983; 15(11): 523–526.
18. Sugiyama T, Yamamoto E, Bryniarski K, et al. Coronary plaque characteristics in patients with diabetes mellitus who presented with acute coronary syndromes. *J Am Heart Assoc* 2018; 7(14): e009245.
19. Prati F, Romagnoli E, Gatto L, et al. Relationship between coronary plaque morphology of the left anterior descending artery and 12 months clinical outcome: the CLIMA study. *European Heart Journal* 2019; 41(3): 383–391.
20. Boden WE, O'Rourke RA, Teo KK, et al. Optimal medical therapy with or without PCI for stable coronary disease. *New Engl J Med* 2007; 356(15): 1503–1516.
21. Maron DJ, Hochman JS, Reynolds HR, et al. Initial invasive or conservative strategy for stable coronary disease. *New England Journal of Medicine* 2020; 382(15): 1395–1407.
22. BARI 2D Study Group. A randomized trial of therapies for type 2 diabetes and coronary artery disease. *New Engl J Med* 2009; 360(24): 2503–2515.
23. Marso SP, Bain SC, Consoli A, et al. Semaglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *New Engl J Med* 2016; 375(19): 1834–1844.
24. Zelniker TA, Wiviott SD, Raz I, et al. SGLT2 inhibitors for primary and secondary prevention of cardiovascular and renal outcomes in type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of cardiovascular outcome trials. *Lancet* 2019; 393(10166): 31–39.
25. American Diabetes Association. Cardiovascular Disease and Risk Management: Standards of Medical Care in Diabetes—2020. *Diabetes Care* 2020; 43(1): S111–S134.

26. Gæde P, Lund-Andersen H, Parving H-H, et al. Effect of a multifactorial intervention on mortality in type 2 diabetes. *New Engl J Med* 2008; 358(6): 580–591.
27. Arnold SV, Bhatt DL, Barsness GW, et al. Clinical management of stable coronary artery disease in patients with type 2 diabetes mellitus: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation* 2020; 141(19): e779–e806.
28. Neumann F-J, Sousa-Uva M, Ahlsson A, et al. 2018 ESC/ EACTS guidelines on myocardial revascularization. *European Heart Journal* 2018; 40(2): 87–165.
29. Henderson RA and O'Flynn N. Management of stable angina: summary of NICE guidance. *Heart* 2012; 98(6): 500–507.
30. The BARI Investigators. Influence of Diabetes on 5-Year Mortality and morbidity in a randomized trial comparing CABG and PTCA in patients with multivessel disease. *N Engl J Med*. 1997;96:1761-1769.
31. Farkouh ME, Domanski M, Sleeper LA, et al. Strategies for multivessel revascularization in patients with diabetes. *N Engl J Med*. 2012;367:2375-2384.
32. 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;73:629-638.
33. Bangalore S, Toklu B, Feit F. Outcomes with coronary artery bypass graft surgery versus percutaneous coronary intervention for patients with diabetes mellitus: can newer generation drug-eluting stents bridge the gap? *Circ Cardiovasc Interv*. 2014;7:518-525.
34. Bangalore S, Guo Y, Samadashvili Z, et al. Everolimus eluting stents versus coronary artery bypass graft surgery for patients with diabetes mellitus and multivessel disease. *Circ Cardiovasc Interv*. 2015;8:e002626.
35. Domanski MJ, Farkouh ME. Type 1 diabetes, coronary disease complexity, and optimal revascularization strategy. *J Am Coll Cardiol*. 2017;70:1452-1454.
36. Park SJ, Ahn JM, Kim YH, et al. Trial of everolimus-eluting stents or bypass surgery for coronary disease. *N Engl J Med*. 2015;372:1204-1212.

37. Weintraub WS, Grau-Sepulveda MV, Weiss JM, et al. Comparative effectiveness of revascularization strategies. *New England Journal of Medicine*. 2012;366:1467-1476.
38. Head SJ, Milojevic M, Daemen J, et al. Mortality after coronary artery bypass grafting versus percutaneous coronary intervention with stenting for coronary artery disease: a pooled analysis of individual patient data. *Lancet*. 2018;391:939-948.
39. Dorman MJ, Kurlansky PA, Traad EA, et al. Bilateral internal mammary artery grafting enhances survival in diabetic patients: a 30-year follow-up of propensity score-matched cohorts. *Circulation*. 2012;126:2935-2942.
40. Taggart DP, Benedetto U, Gerry S, et al. Bilateral versus single internal-thoracic-artery grafts at 10 years. *New England Journal of Medicine*. 2019;380:437-446.
41. Natali A, Vichi S, Landi P, et al. Coronary atherosclerosis in Type II diabetes: angiographic findings and clinical outcome. *Diabetologia*. 2000;43:632-641.
42. Mancini GB, Farkouh ME, Brooks MM, et al. Medical treatment and revascularization options in patients with type 2 diabetes and coronary disease. *J Am Coll Cardiol*. 2016;68:985-995.
43. Neumann FJ, Sousa-Uva M, Ahlsson A, et al. 2018 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization. *Eur Heart J*. 2019;40:87-165.
44. Teo KK, Cohen E, Buller C, et al. Canadian Cardiovascular Society/Canadian Association of Interventional Cardiology/Canadian Society of Cardiac Surgery position statement on revascularization--multivessel coronary artery disease. *Can J Cardiol*. 2014;30:1482-1491.
45. Patel MR, Calhoon JH, Dehmer GJ, et al. 2017 Appropriate use criteria for coronary revascularization in patients with stable ischemic heart disease. *J Nucl Cardiol*. Vol 24. United States 2017:1759-1792.
46. Serruys PW, Morice MC, Kappetein AP, et al. Percutaneous coronary intervention versus coronary-artery bypass grafting for severe coronary artery disease. *N Engl J Med*. 2009;360:961-972.
47. Esper RB, Farkouh ME, Ribeiro EE, et al. SYNTAX Score in patients with diabetes undergoing coronary revascularization in the FREEDOM Trial. *J Am Coll Cardiol*. 2018;72:2826-2837.

48. Andrade PJN, Falcao J, Falcao BAA, Rocha HAL. Stent versus coronary artery bypass surgery in multi-vessel and left main coronary artery disease: a meta-analysis of randomized trials with subgroups evaluation. *Arq Bras Cardiol.* 2019.
49. Ruel M, Falk V, Farkouh ME, et al. Myocardial revascularization trials. *Circulation.* 2018;138:2943-2951.
50. Cavalcante R, Sotomi Y, Mancone M, et al. Impact of the SYNTAX scores I and II in patients with diabetes and multivessel coronary disease: a pooled analysis of patient level data from the SYNTAX, PRECOMBAT, and BEST trials. *Eur Heart J.* 2017;38:1969- 1977.
51. Stone GW, Sabik JF, Serruys PW, et al. Everolimus-eluting stents or bypass surgery for left main coronary artery disease. *N Engl J Med.* 2016;375:2223-2235.
52. Milojevic M, Serruys PW, Sabik JF, 3rd, et al. Bypass surgery or stenting for left main coronary artery disease in patients with diabetes. *J Am Coll Cardiol.* 2019;73:1616- 1628.
53. Park SJ, Park DW. Diabetes in myocardial revascularization for left main coronary artery disease: predictor or decision maker? *J Am Coll Cardiol.* 2019;73:1629-1632.
54. Pandey A, McGuire DK, de Lemos JA, et al. Revascularization Trends in Patients With Diabetes Mellitus and Multivessel Coronary Artery Disease Presenting With Non-ST Elevation Myocardial Infarction: Insights From the National Cardiovascular Data Registry Acute Coronary Treatment and Intervention Outcomes Network Registry-Get with the Guidelines (NCDR ACTION Registry-GWTG). *Circ Cardiovasc Qual Outcomes.* 2016;9:197-205.
55. Ramanathan K, Abel JG, Park JE, et al. Surgical versus percutaneous coronary revascularization in patients with diabetes and acute coronary syndromes. *J Am Coll Cardiol.* 2017;70:2995-3006.
56. Szczech LA, Best PJ, Crowley E, et al. Outcomes of patients with chronic renal insufficiency in the bypass angioplasty revascularization investigation. *Circulation.* 2002;105:2253-2258.
57. Lima EG, Hueb W, Gersh BJ, et al. Impact of chronic kidney disease on long-term outcomes in type 2 diabetic patients with coronary artery disease on surgical, angioplasty, or medical treatment. *Ann Thorac Surg.* 2016;101:1735-1744.

58. Baber U, Farkouh ME, Arbel Y, et al. Comparative efficacy of coronary artery bypass surgery vs. percutaneous coronary intervention in patients with diabetes and multivessel coronary artery disease with or without chronic kidney disease. *Eur Heart J*. 2016;37:3440-3447.
59. Farkouh ME, Sidhu MS, Brooks MM, et al. Impact of chronic kidney disease on outcomes of myocardial revascularization in patients with diabetes. *J Am Coll Cardiol*. 2019;73:400-411.
60. Kaul U, Bangalore S, Seth A, et al. Paclitaxel-eluting versus everolimus-eluting coronary stents in diabetes. *N Engl J Med*. 2015;373:1709-1719.
61. Bangalore S, Abhaichand R, Mulasari A, et al. Everolimus eluting stents in patients with diabetes mellitus and chronic kidney disease: Insights from the TUXEDO trial. *Cardiovascular Revascularization Medicine*. 2019.
62. Farkouh ME, Boden WE, Bittner V, et al. Risk factor control for coronary artery disease secondary prevention in large randomized trials. *J Am Coll Cardiol*. 2013;61:1607-1615.
63. Bittner V, Bertolet M, Barraza Felix R, et al. Comprehensive Cardiovascular Risk Factor Control Improves Survival: The BARI 2D Trial. *J Am Coll Cardiol*. 2015;66:765-773.
64. Mancini GBJ, Maron DJ, Hartigan PM, et al. Lifestyle, Glycosylated Hemoglobin A1c, and Survival Among Patients With Stable Ischemic Heart Disease and Diabetes. *Journal of the American College of Cardiology*. 2019;73:2049-2058.
65. Iqbal J, Zhang Y-J, Holmes DR, et al. Optimal medical therapy improves clinical outcomes in patients undergoing revascularization with percutaneous coronary intervention or coronary artery bypass grafting. *Circulation*. 2015;131:1269-1277.
66. Diabetes Canada Clinical Practice Guidelines Expert Committee. Diabetes Canada 2018 Clinical Practice Guidelines for the Prevention and Management of Diabetes in Canada. *Can J Diabetes*. 2018;42:S1-S325.
67. Cardiovascular Disease and Risk Management: American Diabetes Association Standards of Medical Care in Diabetes—2019. *Diabetes Care*. 2019;42:S103-S123.

68. Frioud A, Comte-Perret S, Nguyen S, et al. Blood glucose level on postoperative day 1 is predictive of adverse outcomes after cardiovascular surgery. *Diabetes & Metabolism*. 2010;36:36-42.
69. Wang TKM, Woodhead A, Ramanathan T, Pemberton J. Relationship Between Diabetic Variables and Outcomes After Coronary Artery Bypass Grafting in Diabetic Patients. *Heart, Lung and Circulation*. 2017;26:371-375.
70. Kulik A, Ruel M, Jneid H, et al. Secondary prevention after coronary artery bypass graft surgery: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2015;131:927-964.
71. Bhamidipati CM, LaPar DJ, Stukenborg GJ, et al. Superiority of moderate control of hyperglycemia to tight control in patients undergoing coronary artery bypass grafting. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2011;141:543-551.
72. Lazar HL, McDonnell MM, Chipkin S, et al. Effects of aggressive versus moderate glycemic control on clinical outcomes in diabetic coronary artery bypass graft patients. *Ann Surg*. 2011;254:458-463; discussion 463-454.
73. Rezende PC, Everett BM, Brooks MM, et al. Hypoglycemia and elevated troponin in patients with diabetes and coronary artery disease. *Journal of the American College of Cardiology*. 2018;72:1778-1786.
74. Umpierrez G, Cardona S, Pasquel F, et al. Randomized controlled trial of intensive versus conservative glucose control in patients undergoing coronary artery bypass graft surgery: GLUCO-CABG Trial. *Diabetes Care*. 2015;dc150303.
75. Kassaian SE, Goodarzynejad H, Boroumand MA, et al. Glycosylated hemoglobin (HbA1c) levels and clinical outcomes in diabetic patients following coronary artery stenting. *Cardiovasc Diabetol*. 2012;11:82.
76. Lemesle G, Bonello L, de Labriolle A, et al. Prognostic value of hemoglobin A1C levels in patients with diabetes mellitus undergoing percutaneous coronary intervention with stent implantation. *American Journal of Cardiology*. 2009;104:41-45.
77. Sharma PK, Agarwal S, Ellis SG, et al. Association of glycemic control with mortality in patients with diabetes mellitus undergoing percutaneous coronary intervention. *Circulation: Cardiovascular Interventions*. 2014;7:503-509.
78. Lao Y, Feng L, Yuan Y, et al. Prognostic value of hemoglobin A1c levels in postmenopausal diabetic patients undergoing percutaneous coronary intervention (PCI) for acute coronary syndrome. *Med Sci Monit*. 2018;24:9399-9405.

79. Corpus RA, George PB, House JA, et al. Optimal glycemic control is associated with a lower rate of target vessel revascularization in treated type II diabetic patients undergoing elective percutaneous coronary intervention. *Journal of the American College of Cardiology*. 2004;43:8-14.
80. Hwang JK, Lee SH, Song YB, et al. Glycemic control status after percutaneous coronary intervention and long-term clinical outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus. *Circ Cardiovasc Interv*. 2017;10.
81. Zinman B, Wanner C, Lachin JM, et al. Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2015;373:2117-2128.
82. Neal B, Perkovic V, Mahaffey KW, et al. Canagliflozin and cardiovascular and renal events in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2017;377:644-657.
83. Wiviott SD, Raz I, Bonaca MP, et al. Dapagliflozin and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2019;380:347-357.
84. Pfeffer MA, Claggett B, Diaz R, et al. Lixisenatide in patients with type 2 diabetes and acute coronary syndrome. *N Engl J Med*. 2015;373:2247-2257.
85. 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.
86. 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.
87. Marso SP, Bain SC, Consoli A, et al. Semaglutide and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2016;375:1834-1844.
88. Gerstein HC, Colhoun HM, Dagenais GR, et al. Dulaglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes (REWIND): a double-blind, randomised placebo-controlled trial. *The Lancet*. 2019;394:121-130.
89. Hernandez AF, Green JB, Janmohamed S, et al. Albiglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and cardiovascular disease (Harmony Outcomes): a double-blind, randomised placebo-controlled trial. *The Lancet*. 2018;392:1519-1529.

90. Husain M, Birkenfeld AL, Donsmark M, et al. Oral Semaglutide and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2019.
91. Sattar N, Petrie MC, Zinman B, Januzzi JL, Jr. Novel Diabetes Drugs and the Cardiovascular Specialist. *J Am Coll Cardiol*. 2017;69:2646-2656.
92. 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. *J Am Coll Cardiol*. 2019.
93. Verma S, Mazer CD, Fitchett D, et al. Empagliflozin reduces cardiovascular events, mortality and renal events in participants with type 2 diabetes after coronary artery bypass graft surgery: subanalysis of the EMPA-REG OUTCOME(R) randomised trial. *Diabetologia*. 2018;61:1712-1723.
94. Lau A, Bruce S, Wang E, et al. Perioperative implications of sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors: a case series of euglycemic diabetic ketoacidosis in three patients after cardiac surgery. *Can J Anaesth*. 2018;65:188-193.
95. Kohl BA, Hammond MS, Cucchiara AJ, Ochroch EA. Intravenous GLP-1 (7-36) amide for prevention of hyperglycemia during cardiac surgery: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 2014;28:618-625.
96. Sokos GG, Bolukoglu H, German J, et al. Effect of glucagon-like peptide-1 (GLP-1) on glycemic control and left ventricular function in patients undergoing coronary artery bypass grafting. *Am J Cardiol*. 2007;100:824-829.
97. McCormick LM, Hoole SP, White PA, et al. Pre-treatment with glucagon-like Peptide-1 protects against ischemic left ventricular dysfunction and stunning without a detected difference in myocardial substrate utilization. *JACC Cardiovasc Interv*. 2015;8:292-301.
98. Read PA, Hoole SP, White PA, et al. A pilot study to assess whether glucagon-like peptide-1 protects the heart from ischemic dysfunction and attenuates stunning after coronary balloon occlusion in humans. *Circ Cardiovasc Interv*. 2011;4:266-272.
99. Verma S, Mazer CD, Bain S, et al. Abstract 14529: Effect of liraglutide on cardiovascular events in patients with type 2 diabetes and prior coronary artery bypass graft (CABG) surgery: a sub-analysis of the LEADER Trial. *Circulation*. 2018;138:A14529-A14529.

100. Poloński L, Gąsior M. Great internal medicine – Cardiology with elements of angiology (Part 1). Warszawa: Medical Tribune Polska; 2009:562–564.
101. Sieradzki J, Witek P, Kozek E, et al. Changes in the circulatory system in diabetes. In: Szczeklik A, Tendera M, ed. Cardiology Volume 2. Textbook based on the principles of EBM. Kraków: Medycyna Praktyczna; 2010:951–952, 961–962.
102. Ito H. Optimal treatment for coronary artery disease in patients with diabetes: Percutaneous coronary intervention, coronary artery bypass graft and medications. *Gen Thorac Cardiovasc Surg*. 2011;59:6–13.
103. Worthley S, Silber S. New-generation DES in patients with diabetes. *Medscape Diabetes and Endocrinology*. Disponível em: <http://www.medscape>.
104. Stone GW, Kedhi E, Kereiakes DJ, et al. Differential clinical responses to everolimus-eluting and paclitaxel-eluting coronary stents in patients with and without diabetes mellitus. *Circulation*. 2011;124:893–900.
105. Aronson D, Edelman ER. Revascularization for coronary artery disease in diabetes mellitus: Angioplasty, stents and coronary artery bypass grafting. *Rev Endocr Metab Disord*. 2010;11:75–86.
106. Wolny R. Biopolymer-coated coronary prostheses reduce the risk of late stent thrombosis compared to classic DES - meta-analysis. Scientific reports of PTK. Disponível em: http://www.ptkardio.pl/Protezy_wiencowe_pokryte_biopolimerem_reduce_the_risk_of_late_stent_thrombosis_in_stencie_w_porownaniu_with_classic_DES_metaanalysis-1805.

CAPÍTULO 13

INIBIDORES DE SGLT2 NO TRATAMENTO DA INSUFICIÊNCIA CARDÍACA E DIABETES: MECANISMOS E BENEFÍCIOS CLÍNICOS

Liliane Balderrama Pinto

RESUMO

Os inibidores do cotransportador de sódio-glicose tipo 2 (SGLT2) emergiram como uma classe terapêutica inovadora no manejo do diabetes mellitus tipo 2 (DM2) e da insuficiência cardíaca (IC). Inicialmente desenvolvidos para reduzir a reabsorção de glicose nos túbulos renais, esses fármacos demonstraram benefícios cardiovasculares e renais significativos, indo além do controle glicêmico. No contexto do DM2, os inibidores de SGLT2, como empagliflozina, dapagliflozina e canagliflozina, promovem a excreção urinária de glicose, levando à redução da glicemia e do peso corporal, além de efeitos benéficos na pressão arterial. Diferentemente das terapias convencionais, esses agentes atuam independentemente da insulina, reduzindo o risco de hipoglicemia. Estudos clínicos, como EMPA-REG OUTCOME, DAPA-HF e EMPEROR-Reduced, evidenciaram que os inibidores de SGLT2 reduzem a hospitalização por insuficiência cardíaca e a mortalidade cardiovascular, mesmo em pacientes sem diabetes. Seus mecanismos cardioprotetores incluem redução da sobrecarga de volume, melhora da função endotelial, diminuição da inflamação e modulação do metabolismo energético miocárdico. Na IC com fração de ejeção reduzida (ICFER), esses fármacos passaram a integrar as diretrizes internacionais como terapia de primeira linha, ao lado de inibidores da neprilisina e da angiotensina (ARNI), betabloqueadores e antagonistas dos receptores mineralocorticoides. Além disso, estudos recentes sugerem benefícios potenciais na IC com fração de ejeção preservada (ICFEP), ampliando seu espectro de indicações. No cenário renal, os inibidores de SGLT2 retardam a progressão da doença renal crônica, reduzindo albuminúria e preservando a função glomerular, um efeito crucial em pacientes com diabetes e alto risco cardiovascular. Diante desses achados, essa classe farmacológica se consolidou como um pilar no tratamento da IC e DM2, redefinindo paradigmas terapêuticos e proporcionando benefícios além do controle glicêmico, com impacto positivo na qualidade de vida e na sobrevida dos pacientes.

Palavras-chave: Inibidores do cotransportador sódio-glicose tipo 2. Diabetes mellitus tipo 2. Insuficiência cardíaca. Doença renal crônica. Terapia farmacológica.

1. INTRODUÇÃO

O diabetes mellitus tipo 2 (DM2) é uma doença metabólica que tem aumentado rapidamente em prevalência, afetando mais de 400 milhões de pessoas em todo o mundo¹. Sua frequência e prevalência crescentes são devidas ao decorrer, principalmente, do aumento da obesidade na população em geral. A insuficiência cardíaca (IC) também tem gerado números alarmantes, com uma prevalência mundial estimada em 26 milhões de pessoas². O DM está fortemente associado a doenças cardiovasculares (DCV), especialmente a IC. Portanto, o DM e a IC frequentemente coexistem. A IC é o impacto significativo na morte cardiovascular e hospitalização, devido ao agravamento dos sintomas não apenas em pacientes diabéticos, mas também em pacientes não diabéticos³.

Por isso, tanto o DM quanto a IC representam um dos maiores fardos nas despesas com saúde. A estreita associação entre DM e IC é devido ao efeito prejudicial de fatores patogênicos comuns, incluindo glicotoxicidade³. Essa doença cardiometabólica destaca não apenas a importância do controle glicêmico para o DM, mas também da prevenção e o tratamento da IC. O estresse oxidativo, os produtos finais de glicação avançada (AGE) e a inflamação desempenham um papel importante na fisiopatologia da remodelação estrutural e funcional do miocárdio observada tanto no DM quanto na IC⁴⁻⁶.

O inibidor do cotransportador de sódio-glicose (SGLT) 2 é um medicamento antidiabético que suprime a reabsorção de glicose ao inibir o SGLT2 expresso no túbulo proximal do rim e aumentar sua excreção como açúcar urinário. Além de seus efeitos hipoglicêmicos, os inibidores do SGLT2 exercem efeitos multifacetados, como perda de peso, redução de triglicerídeos, aumento do colesterol de lipoproteína de alta densidade (HDL) e redução da pressão arterial e do ácido úrico. Ensaios clínicos conduzidos desde 2015 para verificar a segurança de medicamentos antidiabéticos para desfechos cardiovasculares em pacientes com DM2 demonstraram que os inibidores de SGLT2 podem reduzir eventos cardiovasculares, especialmente hospitalização por IC⁴⁻⁶.

Além disso, os inibidores de SGLT2, dapagliflozina e empagliflozina demonstraram reduzir a morte CV e a hospitalização por IC em pacientes com IC com fração de ejeção reduzida (ICFEr)^{7,8}. Mais recentemente, eles apresentaram seus benefícios na IC com fração de ejeção levemente reduzida (ICFEmr), assim como na IC com fração de ejeção preservada (ICFEP) e IC aguda^{9,10}. Diretrizes para o tratamento da IC nos Estados Unidos, na Europa e no Japão recomendam os inibidores de SGLT2 como tratamento de primeira linha para ICFEr, independentemente da presença ou ausência de DM, a menos que seja contraindicado. Além disso, as diretrizes sugerem o uso de inibidores de SGLT2 em pacientes diabéticos com risco de eventos cardiovasculares, para reduzir hospitalizações devido à IC e morte cardiovasculares¹¹⁻¹³.

2. DIABETES MELLITUS E INSUFICIÊNCIA CARDÍACA

O DM é um dos fatores de risco para DCVs, como o infarto do miocárdio (IM). Pacientes diabéticos que tiveram IM têm uma incidência maior de morte do que pacientes não diabéticos, durante as fases aguda e crônica¹⁴. O risco maior de mortalidade de pacientes diabéticos é devido, principalmente, ao desenvolvimento de IC¹⁵. O IM produz dilatação progressiva do ventrículo esquerdo (VE), relacionada à hipertrofia do VE não infartado. Essas alterações do VE – conhecidas como remodelação –, contribuem para o surgimento de IC¹⁶. Vários mecanismos, isolados ou em combinação, podem afetar adversamente a remodelação e a falha do VE após IM em pacientes diabéticos. Esses mecanismos incluem DAC grave, reserva vasodilatadora prejudicada das artérias coronárias e disfunção VE preexistente, decorrentes de dano miocárdico diabético¹⁷.

Estudos clínicos demonstraram que a mortalidade é maior em pacientes diabéticos do que em pacientes não diabéticos após IM agudo, apesar das taxas de permeabilidade coronária semelhantes, sugerindo que o aumento da disfunção VE após IM na presença de diabetes pode desempenhar um papel importante¹⁸. Estudos experimentais também demonstraram que o diabetes mellitus estimula a dilatação progressiva da câmara VE e a disfunção contrátil após IM^{19,20}.

A hipertrofia dos miócitos cardíacos, a apoptose e a fibrose intersticial são intensificadas em corações diabéticos pós-IM. Por isso, os processos de remodelação miocárdica podem reforçar no cenário de IM associado ao DM e aumentar ainda mais o desenvolvimento e a progressão da IC. Frequentemente, o DM leva à IC, mesmo na ausência de quaisquer outros fatores de risco, como a DAC, indicando que o próprio DM causa uma forma específica de estado cardiomiopático, independentemente de complicações vasculares²¹.

O DM causa remodelação estrutural do miocárdio caracterizada por hipertrofia e apoptose dos miócitos, bem como fibrose intersticial, que aumenta a rigidez do músculo cardíaco e pode contribuir para o desenvolvimento e progressão da IC²²⁻²⁴. Quase metade do total de pacientes com IC são diagnosticados com ICfEp. Acredita-se que a ICfEp seja causada por um comprometimento da função diastólica e o DM é reconhecido como um de seus principais fatores de risco²⁵.

3. DESENVOLVIMENTO DO INIBIDOR DE SGLT2

O inibidor de SGLT2 é um medicamento que reduz a glicose no sangue, suprimindo sua absorção e excretando-a como glicose urinária. O desenvolvimento de inibidores de SGLT2 tem uma longa história, começando com a descoberta da florizina na casca de maçãs em 1835. Em 1933, foi demonstrado que a florizina aumentava a excreção urinária de açúcar²⁶.

Na década de 1980, a hiperglicemia foi reconhecida como a base do DM, e o aumento da excreção urinária de glicose foi proposto como sua opção de tratamento. Em 1994, Kanai et al²⁷ descobriram que o SGLT2 era um

cotransportador responsável pela reabsorção de glicose no rim. Em 2012, o inibidor de SGLT2, dapagliflozina, foi aprovado pela primeira vez como um agente farmacológico para DM e, posteriormente, vários inibidores de SGLT2 foram aprovados mundialmente. Além de seus efeitos hipoglicêmicos, os inibidores de SGLT2 têm efeitos multifacetados, como perda de peso, redução de triglicérides, aumento do colesterol HDL, melhora do metabolismo lipídico, redução da pressão arterial e redução do ácido úrico¹⁰.

4. Mecanismos dos inibidores de SGLT2 na IC

Vários mecanismos dos inibidores de SGLT2 foram propostos em diferentes DCVs nos últimos anos. Com base em evidências clínicas com efeitos benéficos precoces dos inibidores de SGLT2, uma melhora dos fatores de risco secundários convencionais, incluindo controle glicêmico melhorado, pressão arterial reduzida, perda de peso ou colesterol melhorado, parece ser improvável para explicar o benefício prognóstico dos inibidores de SGLT2 na IC²⁸⁻³⁰.

É importante diferenciar os efeitos sistêmicos dos miocárdicos ao investigar os possíveis mecanismos dos inibidores de SGLT2 na IC, pois os mecanismos miocárdicos diretos não podem realmente ser elucidados em um cenário sistêmico onde fatores secundários – como pressão arterial alterada – influenciam a função cardíaca. Por isso, corações isolados in vitro e tecido/células miocárdicas com condições bem definidas são mais vantajosos para avaliar os possíveis efeitos cardíacos diretos dos inibidores de SGLT2. Estudos in vivo usando diferentes modelos de doenças, no entanto, são de importância translacional para estudar os efeitos dos inibidores de SGLT2 no cenário sistêmico complexo e multidirecional. Enquanto a expressão do SGLT2 no coração é insignificante^{31,32}, o SGLT1 é expresso no miocárdio³¹. Somente a sotagliflozina demonstrou ter um efeito inibitório relevante sobre SGLT1, enquanto outros inibidores de SGLT2 são altamente seletivos para SGLT2. Porém, efeitos cardíacos diretos no coração foram demonstrados, o que sugere ações independentes do SGLT2 no coração^{33,34}.

4.1 Regulação de volume, hemoconcentração e pré-carga

O bloqueio do SGLT2, que é expresso no túbulo proximal do rim, causa glicosúria, natriurese e diurese osmótica. Foi demonstrado que a empagliflozina causa uma redução no volume sanguíneo e plasmático após 14 dias, em uma coorte de 20 pacientes com DM2 e IC³⁵. Em um ensaio clínico randomizado controlado de 75 pacientes diabéticos, a dapagliflozina foi associada à redução da pressão arterial e do volume plasmático³⁶. Também foi observado que a canagliflozina diminui transitoriamente o volume plasmático nas primeiras semanas de tratamento. No entanto, após 12 semanas, esse efeito foi amplamente atenuado³⁷.

Com isso, foi proposto um efeito diurético dos inibidores de SGLT2 com efeitos favoráveis consecutivos no volume sanguíneo. Um estudo sobre os efeitos diuréticos dos inibidores de SGLT2 utilizou um modelo matemático

baseado em dados de voluntários saudáveis, que foram tratados durante sete dias com dapagliflozina ou bumetanida. Os autores propuseram uma redução mais forte na água livre de eletrólitos e, portanto, no fluido intersticial após dapagliflozina em comparação com bumetanida, o que reduziu bastante o volume intravascular³⁸. Os efeitos diuréticos dos inibidores de SGLT2 foram propostos para regular o volume plasmático sem uma ativação do sistema nervoso simpático ou do eixo renina-angiotensina-aldosterona, como é conhecido para diuréticos de alça³⁵. Essa modulação diferencial de redução do fluido intersticial, sem afetar amplamente o volume intravascular, foi descrita como a hipótese do fluido. Mas, evidências profundas são necessárias para apoiar totalmente essa hipótese³⁹.

Impulsionado por um efeito diurético dos inibidores de SGLT2, a pressão arterial sistólica e o peso corporal foram reduzidos após o tratamento com inibidores de SGLT2³⁶. Alinhado com um possível volume plasmático reduzido, os inibidores de SGLT2 aumentaram o hematócrito de indivíduos com e sem DM2^{36,37}, ao mesmo tempo que exerceu efeitos nos níveis de eritropoietina^{40,41}.

Em relação aos efeitos diuréticos, foi proposto que dos inibidores de SGLT2 reduzem a pré-carga, o que por si só leva a melhores condições de carga cardíaca³⁹. Dados de ressonância magnética cardíaca (RM), por sua vez, mostraram volume diastólico final reduzido em pacientes com DM2 após o tratamento com empagliflozina⁴². Porém, o impacto no volume plasmático só foi relatado em pontos de tempo iniciais³⁵⁻³⁷ e os efeitos diuréticos dos inibidores de SGLT2 diminuíram após semanas⁴³. Portanto, os efeitos diuréticos relevantes dos inibidores de SGLT2 para reduzir a mortalidade cardiovascular e os resultados da IC ainda são questionáveis.

Recentemente, uma análise secundária do estudo EMPEROR-Reduced⁴⁴ não encontrou diferenças entre os efeitos da empagliflozina na mortalidade cardiovascular e hospitalização por IC em pacientes com sobrecarga de volume – avaliada clinicamente 4 semanas antes da randomização – em comparação com pacientes euvolêmicos. Além disso, marcadores de regulação do volume plasmático como hematócrito, índice de massa corporal, NT-proBNP e albumina não forneceram suporte claro para propriedades diuréticas relevantes. Outro argumento contra um efeito diurético proeminente é o fato de que a dose da medicação diurética no estudo DAPA-HF não pode ser reduzida como consequência do tratamento com dapagliflozina⁴⁵.

4.2 Função vascular e pós-carga

Outra hipótese pela qual os inibidores de SGLT2 poderiam melhorar a função cardíaca é uma redução na pós-carga³⁹. Na IC, disfunções endoteliais e vasculares estão presentes. Otimizar a função endotelial e, portanto, a rigidez vascular pode melhorar a função hemodinâmica e cardíaca por meio da redução da pós-carga, sendo dos inibidores de SGLT2 sugeridos para melhorar a função vascular⁴⁶. Em uma análise post-hoc de pacientes

com DM2 e hipertensão, a empagliflozina reduziu a pressão arterial e melhorou os marcadores de rigidez arterial e resistência vascular⁴⁷, enquanto um pequeno estudo, que investigou 16 pacientes com DM2, concluiu que a dapagliflozina melhorou a função endotelial e a rigidez vascular, independentemente das alterações da pressão arterial⁴⁸. Dados de um estudo mecanicista em preparações aórticas de animais mostrou adicionalmente que a dapagliflozina exerce efeitos vasodilatadores por meio da proteína quinase G (PKG) e canais K dependentes de voltagem⁴⁹.

Os inibidores de SGLT2 causaram efeitos anti-hipertensivos modestos em diferentes ensaios²⁸. Os efeitos dos inibidores de SGLT2 na regulação do volume, rigidez arterial, natriurese e perda de peso podem estar subjacentes à redução da pressão arterial. Porém, como a pressão arterial deve melhorar o risco cardiovascular a longo prazo, parece improvável que a redução modesta da pressão arterial por inibidores de SGLT2 contribua significativamente para os resultados clínicos iniciais observados⁵⁰. Além disso, esperava-se uma redução nos eventos aterotrombóticos por meio da redução da pressão arterial, mas o risco de acidente vascular cerebral não foi influenciado pelos inibidores de SGLT2⁵¹. Uma meta-análise em pacientes com DM2 recebendo inibidores de SGLT2, por sua vez, não mostrou relação entre redução da pressão arterial e eventos cardiovasculares²⁸.

4.3 Efeitos cardiorrenais

O significado prognóstico relevante da doença renal crônica (DRC) para desfechos cardiovasculares e IC tem sido abordado há anos e está bem demonstrado⁵². Uma terapia causal para a síndrome cardiorrenal que pode ajudar a melhorar o prognóstico de pacientes com DRC e DCV, além da terapia padrão com inibidores da ECA e bloqueadores do receptor da angiotensina, não tem sido pesquisada há muito tempo⁵³. Nesse caso, os inibidores de SGLT2 podem ser uma alternativa viável, segundo dados do estudo The Dapagliflozin and Prevention of Adverse Outcomes in Chronic Kidney Disease (DAPACKD)⁵⁴.

Pacientes com DRC em estágio 2 a 4 foram incluídos nesse estudo, que contou com 67 participantes diabéticos – quase todos administrados com inibidores da ECA ou bloqueadores do receptor da angiotensina. Foi observado, nesses pacientes, que os inibidores de SGLT2 não apenas melhoraram o prognóstico de parâmetros renais importantes, relacionados aos desfechos renais (declínio da TFGe acima de 50%, doença renal crônica em estágio terminal ou morte por causas renais), mas também reduziram o risco combinado de morte por causas cardiovasculares ou hospitalização por IC em 29%. Uma redução de 31% na mortalidade por todas as causas também foi registrada⁵⁴.

Normalmente, os efeitos da glicosúria via controle glicêmico e perda de peso não contribuem para os resultados clínicos em pacientes com IC sem DM2. Mas, além da glicosúria, os inibidores de SGLT2 causam um efeito natriurético no rim. Por meio do aumento da natriurese, os inibidores de

SGLT2 aumentaram a quantidade de Na⁺ detectada pelo aparelho justaglomerular nos túbulos renais distais, o que causa uma vasoconstrição do vaso arteriolar aferente. Como em condições hiperglicêmicas, o transporte de Na⁺ para o aparelho justaglomerular é reduzido via inibidor de SGLT2 e o tônus do vaso arteriolar aferente é regulado de forma inadequada. Portanto, o SGLT2i restaura o mecanismo de feedback tubuloglomerular prejudicado⁵⁵. Consecutivamente, o fluxo sanguíneo reduzido estimula a liberação de eritropoietina⁵⁶.

Os inibidores de SGLT2, possivelmente, elevam os níveis de eritropoietina por meio de fatores induzíveis por hipóxia e utilização de corpos cetônicos⁵⁶. O aumento da eritropoietina mediado pelos inibidores de SGLT2 leva ao aumento da massa de glóbulos vermelhos e do hematócrito⁵⁷, potencialmente associado à redução do estresse renal e hiperatividade simpática⁵⁸. No estudo EMPA-REG OUTCOME⁵⁹, os autores consideraram que as alterações no hematócrito e na hemoglobina, relacionadas à alteração do estado do volume, mediam o risco diminuído de morte cardiovascular. Com base no aumento do hematócrito, o suprimento de oxigênio do coração pode ser melhorado, o que teoricamente poderia aumentar a função do coração na IC⁵⁶.

4.4 Ácido úrico

O ácido úrico é um produto da degradação de nucleotídeos de purina, sendo associado a DCVs^{60,61}. Também está relacionado a níveis elevados de inflamação e estresse oxidativo, assim como à redução da biodisponibilidade de óxido nítrico (NO) e, com isso, à disfunção endotelial. O sistema renina-angiotensina-aldosterona é ativado pelo ácido úrico⁶².

Dados de uma meta-análise de 62 ensaios clínicos randomizados indicam que os inibidores de SGLT2 são capazes de reduzir o ácido úrico em pacientes com DM2. Embora o efeito tenha persistido durante o tratamento de longo prazo, pacientes com DRC (TFGe < 60 mL/min) não apresentaram declínio no ácido úrico sérico⁶³. Os inibidores de SGLT2 reduzem o ácido úrico sérico por meio do aumento dos níveis de glicose na urina, que supostamente suprimem a reabsorção de urato via SLC2A9. Embora sejam necessários mais dados clínicos e mecanísticos causais, a redução do ácido úrico via SGLT2i pode ter potenciais benefícios cardíacos⁶⁰.

4.5 Efeitos metabólicos e a hipótese do combustível

Como o controle glicêmico não tem influência significativa nos efeitos prognósticos dos inibidores de SGLT2, pelo menos nos ensaios DAPA-HF⁴⁵ e EMPEROR-Reduced⁴⁴, é improvável que a melhora do DM2 e das anormalidades metabólicas relacionadas à hiperglicemia contribuam significativamente para os resultados positivos da IC. No entanto, diferentes efeitos metabólicos dos inibidores de SGLT2 foram propostos, o que por si só pode influenciar a função cardíaca de maneira independente do DM2^{64,65}.

Como a disponibilidade de glicose é reduzida após dos inibidores de SGLT2, a lipólise e a cetogênese demonstraram aumentar em animais e pacientes com DM2^{64,65}. Após o tratamento com dapagliflozina, por exemplo, uma redução do tecido adiposo visceral e do tecido adiposo subcutâneo foi demonstrada em pacientes com DM2 e hipertrofia ventricular esquerda (VE)⁶⁶. Além disso, uma mudança do uso de carboidratos para o uso de lipídios pode ser demonstrada em pacientes com DM2, acompanhada por um aumento nos níveis circulantes de cetona, como β -hidroxibutirato^{67,68}.

Como os corpos cetônicos produzem mais ATP por átomo de oxigênio consumido, em comparação com a glicose ou ácidos graxos livres, a eficácia energética do coração é maior quando os corpos cetônicos são utilizados^{69,70}. Por isso, considera-se que o aumento da utilização de corpos cetônicos após o tratamento com inibidores de SGLT2 poderia alimentar o estado metabólico do coração e, assim, melhorar a energética⁷⁰. Em pacientes humanos com IC em estágio terminal, a utilização de cetonas também é aumentada, independentemente do DM2⁷¹. Em um pequeno ensaio randomizado, por exemplo, a aplicação do corpo cetônico 3-hidroxibutirato causou um aumento na FE em pacientes com IC, sem diminuir a eficiência energética externa do miocárdio⁷².

A regulação metabólica dos aminoácidos de cadeia ramificada (BCAAs), que é alterada na IC⁷³, também foi afetada pela empagliflozina em uma abordagem metabolômica não direcionada, em 25 pacientes com DM2 e DCV⁷⁴. Em um modelo de IC isquêmica não diabética suína – oclusão da artéria descendente anterior esquerda (LDA), a empagliflozina aumentou a utilização dos BCAA, ácidos graxos livres e corpos cetônicos, o que foi associado a uma mitigação da remodelação da IC e à melhora da função do ventrículo esquerdo⁷⁵.

Abastecer o coração por meio de substratos energéticos aprimorados com inibidores de SGLT2 pode melhorar o desempenho cardíaco. No entanto, os efeitos completos dos inibidores de SGLT2 na utilização de corpos cetônicos, sua interferência com outras vias potencialmente adversas e, finalmente, sua relevância para a função cardíaca e benefícios cardiovasculares ainda são controversos⁷⁶⁻⁷⁸. Recentemente, também foi levantada a hipótese de que os inibidores de SGLT2 induzem mais a um programa de dormência na economia de energia do que superabastece o coração⁷⁹.

4.6 Remodelação ventricular e fibrose

Diferentes relatórios sugerem que os inibidores de SGLT2 podem estar envolvidos na remodelação do ventrículo esquerdo. O estudo randomizado e controlado por placebo EMPA-HEART⁸⁰, que avaliou 97 pacientes com DM2, doença arterial coronariana (DAC) e fração de ejeção (FE) preservada, relatou uma redução no índice de massa do ventrículo esquerdo, conforme registrado em ressonância magnética cardíaca (RMC) após 6 meses de tratamento. Em análises exploratórias adicionais, as

alterações na massa do ventrículo esquerdo, no entanto, não foram associadas a alterações na pressão arterial após um período de 6 meses.

Da mesma forma, a empagliflozina demonstrou reduzir a massa do ventrículo esquerdo e melhorar a função diastólica em dados ecocardiográficos de um pequeno estudo não controlado em pacientes com DM2⁸¹. Além disso, a dapagliflozina reduziu significativamente a massa do ventrículo esquerdo em pacientes com DM2⁶⁶. Em um estudo retrospectivo de pacientes diabéticos com e sem IC, os inibidores de SGLT2 promoveram uma melhora no diâmetro diastólico final do ventrículo esquerdo ecocardiográfico. Em pacientes com insuficiência cardíaca com razão de ejeção do ventrículo esquerdo (ICFEr), foram sugeridas melhoras na FE do ventrículo esquerdo e na função diastólica⁸².

Em um pequeno estudo randomizado, duplo-cego, controlado por placebo de 56 pacientes diabéticos com FE reduzida relatada anteriormente, Singh et al⁸³ observaram que a dapagliflozina não exerceu efeitos no volume sistólico final do ventrículo esquerdo, volume diastólico final do ventrículo esquerdo ou índice de massa do ventrículo esquerdo obtido por RMC após um ano. Os autores, no entanto, consideraram que o estudo poderia ter sido limitado por um pequeno tamanho de amostra e IC menos grave nos pacientes. Uma possível explicação é oferecida por dados experimentais, nos quais a dapagliflozina atenuou a hipertrofia cardíaca, a apoptose, assim como a fibrose e melhorou a FE do ventrículo esquerdo em camundongos com IC induzida por pressão⁸⁴.

Consideradas conjuntamente, as evidências indicam que os inibidores de SGLT2 afetam favoravelmente a remodelação do ventrículo esquerdo em pacientes com DM2 e em pacientes com IC, o que poderia ser um mecanismo central dos efeitos cardíacos benéficos os inibidores de SGLT2. Mais dados sobre potenciais efeitos diferenciais em ICFEr e insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada (ICFEp) e sobre os mecanismos subjacentes, no entanto, são necessários⁸⁴.

A fibrose desempenha um papel central no contexto da remodelação estrutural da IC. Nesse caso, a dapagliflozina demonstrou propriedades antifibróticas em um modelo de rato de infarto do miocárdio, reduzindo espécies reativas de nitrogênio e oxigênio, regulando assim a infiltração de miofibroblastos e macrófagos M2⁸⁵. Os inibidores de SGLT2 também reduziram a fibrose cardíaca em modelos animais experimentais de hipertensão e DM2^{86,87}.

Por outro lado, em 35 pacientes com DM2, seis meses de tratamento com empagliflozina não alteraram os índices de fibrose registrados em RMC. Mas, a função do ventrículo esquerdo desses pacientes era normal e, portanto, não pode ser influenciada positivamente pela empagliflozina. A remodelação do ventrículo esquerdo representa uma via comum final de diferentes doenças cardíacas. Embora uma mitigação induzida por inibidores de SGLT2 da remodelação patológica na IC esclareça efeitos importantes na DCV, os mecanismos subjacentes ainda precisam ser elucidados⁸⁸.

4.7 Contração e relaxamento do miocárdio

A melhora do relaxamento miocárdico tem sido proposta como um potencial mecanismo prognóstico dos inibidores de SGLT2. Estudos in vivo descreveram seus efeitos na função diastólica. Em um estudo clínico em pacientes com DM2 e DCV estabelecida, a empagliflozina melhorou a função diastólica avaliada por ecocardiografia⁸¹.

No estudo observacional prospectivo de Matsutani et al⁸², a canagliflozina melhorou a função diastólica ecocardiográfica em 38 pacientes com DM2 em após 3 meses de tratamento, enquanto em estudo prospectivo – realizado em pacientes com DM2 e IC estável, independentemente da FE –, Soga et al⁸³ consideraram que a dapagliflozina promove uma melhora nos parâmetros diastólicos ecocardiográficos após seis meses de tratamento, assim como em pacientes com DM2, avaliados por Shim et al⁹¹. Estudos de ressonância magnética registraram diminuição dos volumes diastólicos finais do ventrículo após tratamento com empagliflozina em pacientes com ICFe com e sem DM2, enquanto os efeitos nos parâmetros sistólicos são controversos^{92,93}.

Dados pré-clínicos, por sua vez, apoiam achados de uma função diastólica melhorada in vivo. Em ratos diabéticos obesos – caracterizados por um tempo de relaxamento isovolumétrico (IVRT) prolongado –, o tratamento agudo com empagliflozina atenuou a disfunção diastólica, sem mostrar efeitos na FE do ventrículo esquerdo⁹⁴. Em um modelo de camundongo ICFe, a empagliflozina, por sua vez, demonstrou melhorar a função diastólica sem alterar a força sistólica, e foi associada à melhora da hemodinâmica⁹⁵.

Nos modelos de camundongos DM2 tratados cronicamente, a empagliflozina – segundo dados de diferentes estudos – afetou benéficamente os parâmetros diastólicos medidos por ecocardiografia^{96,97} ou cateter de pressão⁹⁸. Por outro lado, outro estudo animal, conduzido por Byrne et al⁹⁹, encontrou uma função sistólica preservada em camundongos com IC induzida por sobrecarga de pressão após tratamento com empagliflozina, sem mostrar efeitos na função diastólica.

Porém, surge a questão sobre os mecanismos potenciais subjacentes à função diastólica melhorada após inibidores de SGLT2. Conforme mencionado, alguns estudos relataram que a melhora na função diastólica estava associada a alterações hemodinâmicas, metabólicas ou estruturais. Essas descobertas, no entanto, não foram consistentes nos diferentes estudos. Um estudo recente em pacientes diabéticos de fato mostrou que a empagliflozina melhorou os parâmetros ecocardiográficos da função diastólica sem afetar os parâmetros hemodinâmicos. Dados in vitro – que excluem fatores de confusão sistêmicos como regulação do volume plasmático ou pressão arterial –, de efeitos diretos relacionados aos inibidores de SGLT2 na contratilidade são de importância translacional para esclarecer ainda mais os mecanismos cardíacos subjacentes¹⁰⁰.

Pabel et al⁹⁴ forneceram a primeira evidência dos efeitos mediados por inibidores de SGLT2 na contratilidade miocárdica em trabéculas ventriculares humanas de pacientes com ICfEr, independentemente de DM2. A empagliflozina causou uma redução aguda significativa da tensão diastólica patologicamente aumentada em trabéculas humanas ICfEr em contração, sem alterar a força contrátil sistólica. Os autores esclarecem os mecanismos subjacentes de uma função diastólica melhorada ao demonstrar que a empagliflozina reduz diretamente a rigidez passiva do miofilamento no miocárdio humano ICfEp. Esses efeitos foram mediados por uma fosforilação aumentada, tipicamente desfosforilada em ICfEp, de titina e outras proteínas reguladoras de miofilamentos, por meio da melhora da via de sinalização da guanilil ciclase solúvel em óxido nítrico (NO) (sGC)-proteína quinase dependente de cGMP (PKG) pela empagliflozina^{94,101}.

Essas alterações foram associadas a vias oxidativas e inflamatórias alteradas no miocárdio ICfEp humano e de roedores¹⁰¹. Além disso, em estudos com camundongos diabéticos, a empagliflozina impactou benéficamente a função cardíaca por meio da via NO-sGC-PKG, após 8 semanas de tratamento¹⁰². Como a sinalização alterada de NO-sGC-PKG é um mecanismo-chave da disfunção diastólica e ICfEp^{103,104}, investigações adicionais dessa via sobre inibidores de SGLT2 em ICfEp parecem promissoras. Além disso, o conteúdo fibrótico reduzido após inibidores de SGLT2 ou alterações na homeostase iônica dos cardiomiócitos também podem afetar favoravelmente os pacientes com ICfEp¹⁰⁵.

4.7.1 O que esperar dos inibidores de SGLT2 na ICfEp

Como a dapagliflozina e a empagliflozina demonstraram ser eficazes para o tratamento prognóstico e sintomático de pacientes com ICfEr, independentemente do DM2, surge a questão sobre os benefícios potenciais na ICfEp. As opções terapêuticas atuais para pacientes com ICfEp são limitadas, e nenhum medicamento demonstrou ainda exercer efeitos prognósticos relevantes nesses pacientes com. Dados de uma meta-análise baseada em dados limitados do estudo DECLARE-TMI 58 e do estudo VERTIS CV indicam efeitos do SGLT2 na hospitalização por IC em pacientes com ICfEp¹⁰⁷.

Em geral, pode-se presumir que um número não insignificante de pacientes com ICfEp foi incluído nos estudos devido aos critérios de inclusão e ao perfil de risco do paciente. Além disso, dados pré-clínicos sobre os efeitos dos inibidores de SGLT2 na função diastólica e nas vias envolvidas na fisiopatologia da ICfEp também podem fornecer uma justificativa para a eficácia desses medicamentos nesta doença complexa¹⁰⁵.

4.8 Homeostase do íon cardíaco

O manuseio de Ca^{2+} e Na^{+} dos cardiomiócitos regula o acoplamento excitação-contração e, com isso, a contratilidade cardíaca¹⁰⁸. A desregulação da homeostase de Ca^{2+} e Na^{+} é presente na IC e contribui para a disfunção

contrátil e arritmias^{109,110}. Foram relatados efeitos cardíacos diretos dos inibidores de SGLT2 na homeostase iônica dos cardiomiócitos. Em cardiomiócitos saudáveis de coelhos e ratos, foi relatado que a empagliflozina reduz agudamente o Ca^{2+} e o Na^{+} citosólicos ao inibir o trocador $\text{Na}^{+}/\text{H}^{+}$ 1 (NHE1) em um ambiente de glicose elevada¹¹¹. A expressão de NHE1, por sua vez se eleva no miocárdio humano com IC¹¹².

O efeito inibitório dos inibidores de SGLT2 no NHE1 também foi demonstrado em tecido atrial humano¹¹³ e miocárdio murino^{113,114}. A homeostase celular comprometida do Ca^{2+} e do Na^{+} na IC, consistindo em transientes sistólicos de Ca^{2+} reduzidos e níveis diastólicos elevados de Ca^{2+} e Na^{+} no citosol, afeta negativamente a função contrátil sistólica e diastólica¹¹⁵⁻¹¹⁷, prejudica a função mitocondrial¹¹⁸, desencadeia atividade pró-arrítmica e induz alterações na sinalização eletrofisiológica que alimentam a remodelação prejudicial¹¹⁰. Portanto, ao reduzir o Na^{+} citosólico – e, consecutivamente, o Ca^{2+} citosólico – a inibição do NHE1 pode afetar favoravelmente a função dos cardiomiócitos¹⁰⁸⁻¹¹⁰.

As influências dos inibidores de SGLT2 na homeostase do Na^{+} dos cardiomiócitos também foram propostas recentemente no estudo de Philippaert et al¹¹⁹, que destaca os efeitos inibitórios dos inibidores de SGLT2 na corrente tardia de Na^{+} em cardiomiócitos murinos com IC. A corrente tardia de Na^{+} constitui um influxo persistente de Na^{+} ao longo do potencial de ação e contribui para a remodelação elétrica adversa na IC¹²⁰.

As simulações de encaixe molecular indicaram que a empagliflozina se liga à isoforma $\text{Nav} 1.5$ do principal canal cardíaco de Na^{+} e, com isso, reduz a corrente tardia de Na^{+} com poucos efeitos na corrente máxima de Na^{+} ¹¹⁹. Uma redução na corrente tardia de Na^{+} pode diminuir a sobrecarga de Ca^{2+} mediada por NCX no modo reverso, reduzindo os gatilhos pró-arrítmicos e a disfunção contrátil. A inibição desse mecanismo pode, portanto, ser um alvo promissor na IC¹¹⁷.

Outra forma pela qual a empagliflozina pode neutralizar o manuseio comprometido de Ca^{2+} na IC foi proposta em cardiomiócitos murinos e humanos ventriculares em falha. O tratamento com empagliflozina por 24 h reduziu a atividade da proteína quinase II δ dependente de Ca^{2+} /calmodulina (CaMKII)¹²¹, que está centralmente envolvida na remodelação miocárdica adversa na doença cardíaca e contribui para arritmias¹²²⁻¹²⁴. No estudo de Moustroph et al¹²¹, a redução de CaMKII atenuou o vazamento diastólico de Ca^{2+} do retículo sarcoplasmático, o que contribui para a disfunção contrátil e arritmias¹²⁴. Embora a redução da atividade de CaMKII possa ser um efeito secundário da empagliflozina nas células cultivadas, esse mecanismo pode, no entanto, inibir o círculo vicioso da ativação de CaMKII dependente do vazamento de Ca^{2+} do SR e, assim, amenizar a remodelação elétrica adversa na IC¹²¹.

Porém, outros estudos sobre o impacto dos inibidores de SGLT2 na homeostase do Ca^{2+} dos cardiomiócitos relataram evidências contrastantes, que podem ser explicadas por diferentes protocolos experimentais, como

tempo de tratamento medicamentoso e tipo de cardiomiócitos. A exposição aguda com empagliflozina não alterou o Ca^{2+} sistólico transitório ou o Ca^{2+} citosólico diastólico em cardiomiócitos humanos isolados com IC⁹⁴.

Em um estudo cego usando cardiomiócitos humanos saudáveis de células-tronco pluripotentes induzidas, Pabel et al¹²⁵ verificaram que o tratamento de longo prazo, durante dois meses, também não afetou a homeostase do Ca^{2+} e as proteínas de acoplamento EC. Importante destacar que este é o único estudo sobre homeostase iônica com uma duração de tratamento de acordo com o curso temporal dos efeitos clínicos, de duração de dois meses. Em relação à inibição do NHE1, um estudo recente demonstrou que a exposição aguda com empagliflozina não teve efeitos na função do NHE1 ou na homeostase do Na^{+} em cardiomiócitos de ratos saudáveis isolados¹²⁶. Diferenças em espécies e protocolos de tratamento podem limitar a comparabilidade desses estudos. Por isso, é importante considerar a doença/espécie em questão ao estudar os efeitos dos inibidores de SGLT2 na homeostase iônica. Por fim, como o manuseio de Ca^{2+} e Na^{+} está intimamente interligado com muitas outras cascatas de sinalização – ou seja, estresse oxidativo, função mitocondrial – efeitos secundários dos inibidores de SGLT2 na homeostase iônica também são concebíveis^{111,112,121,125}.

4.9 Estresse oxidativo e inflamação

A inflamação e o estresse oxidativo desempenham um papel central no desenvolvimento e progressão da IC. Ambos estão associados a comorbidades cada vez mais prevalentes, como DRC ou síndrome metabólica¹²⁷. Especificamente na ICfEp, a inflamação e o estresse oxidativo demonstraram causar disfunção diastólica estrutural e funcional^{127,128}. O miocárdio humano com ICfEp tratado com empagliflozina in vitro, por sua vez, exibiu marcadores reduzidos de estresse oxidativo (ou seja, H_2O_2 , GSH, LPO) e inflamação (ICAM, VCAM, $\text{TNF}\alpha$ e IL-6)¹⁰¹.

De fato, em vários estudos, os inibidores de SGLT2 apresentaram propriedades anti-inflamatórias e antioxidantes¹²⁹, pois a dapagliflozina reduziu o inflamossomo e a fibrose em modelos murinos de DM2¹³⁰ e infarto do miocárdio⁸⁵, a ipragliflozina atenuou os biomarcadores de estresse oxidativo e inflamação em camundongos diabéticos^{131,132} e a empagliflozina atenuou o estresse oxidativo (associado a alterações metabólicas) em camundongos após infarto do miocárdio¹³³.

Como o aumento da inflamação e do estresse oxidativo demonstrou diminuir a fosforilação do miofilamento, sendo, portanto, capaz de piorar a função diastólica, a melhora da inflamação e do estresse oxidativo pode servir como uma explicação para a via NO-sGC-PKG aprimorada após os inibidores de SGLT2, levando a uma rigidez diastólica atenuada do ventrículo esquerdo na ICfEp. Em contraste a isso, a empagliflozina melhorou a função cardíaca em camundongos diabéticos por meio da melhora da PKG, estresse oxidativo e apoptose¹⁰². Além disso, em uma co-cultura de células endoteliais

microvasculares cardíacas com cardiomiócitos, a empagliflozina reverteu a disfunção microvascular mediada por TNF α , levando ao aumento da disponibilidade de NO¹³⁴.

4.10 Autofagia e adipocinas

Uma explicação potencial para a redução da inflamação e do estresse oxidativo poderia ser os efeitos dos inibidores de SGLT2 na autofagia⁷⁷. Dados experimentais demonstraram autofagia restaurada em diferentes tecidos/células, o que poderia mitigar o estresse oxidativo e a inflamação^{135,136}. A melhora na autofagia foi considerada mediada pela proteína quinase ativada por monofosfato de adenosina (AMPK), sirtuína-1 e fatores induzíveis por hipóxia¹³⁷. Também foi relatado que diferenças relacionadas à ativação da AMPK estão associadas às propriedades anti-inflamatórias dos inibidores de SGLT2 em camundongos diabéticos. No entanto, são necessárias mais evidências mecanísticas para os efeitos do SGLT2i na autofagia, também com relação à função cardíaca¹³⁰.

Outra possível explicação para o impacto favorável dos inibidores de SGLT2 na inflamação e no estresse oxidativo poderia ser uma influência no perfil de adipocina e na leptina¹³⁸. As adipocinas são secretadas do tecido adiposo epicárdico e demonstraram contribuir para a remodelação relacionada à obesidade/síndrome metabólica e à DCV¹³⁹⁻¹⁴¹. Foi demonstrado que os inibidores de SGLT2 reduzem o tecido adiposo epicárdico e a leptina, o que foi associado à redução da inflamação e do estresse oxidativo^{142,143}.

Também é possível obter efeitos benéficos da eritropoietina no estresse oxidativo e na inflamação, especialmente na síndrome metabólica¹⁴⁴.

REFERÊNCIAS

1. Ogurtsova K, da Rocha Fernandes JD, Huang Y, et al. IDF Diabetes Atlas: global estimates for the prevalence of diabetes for 2015 and 2040. *Diabetes Res Clin Pract* 2017;128:40-50.
2. Savarese G, Lund LH. Global public health burden of heart failure. *Card Fail Rev* 2017;3:7-11.
3. Rosano GM, Vitale C, Seferovic P. Heart failure in patients with diabetes mellitus. *Card Fail Rev* 2017;3:52-5.
4. Zinman B, Wanner C, Lachin JM, et al. Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2015;373:2117-28.
5. Neal B, Perkovic V, Mahaffey KW, et al. Canagliflozin and cardiovascular and renal events in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2017;377:644-57.

6. Wiviott SD, Raz I, Bonaca MP, et al. Dapagliflozin and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2019;380:347-57.
7. McMurray JJV, Solomon SD, Inzucchi SE, et al. Dapagliflozin in patients with heart failure and reduced ejection fraction. *N Engl J Med* 2019;381:1995-2008.
8. Packer M, Anker SD, Butler J, et al. Cardiovascular and renal outcomes with empagliflozin in heart failure. *N Engl J Med* 2020;383:1413-24.
9. Anker SD, Butler J, Filippatos G, et al. Empagliflozin in heart failure with a preserved ejection fraction. *N Engl J Med* 2021;385:1451-61.
10. Voors AA, Angermann CE, Teerlink JR, et al. The SGLT2 inhibitor empagliflozin in patients hospitalized for acute heart failure: a multinational randomized trial. *Nat Med* 2022;28:568-74.
11. Tsutsui H, Ide T, Ito H, et al. JCS/JHFS 2021 Guideline focused update on diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *J Card Fail* 2021;27:1404-44.
12. McDonagh TA, Metra M, Adamo M, et al. Corrigendum to: 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: Developed by the Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) With the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J* 2021;42:4901.
13. Heidenreich PA, Bozkurt B, Aguilar D, et al. 2022 AHA/ACC/HFSA Guideline for the management of heart failure: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *Circulation* 2022;145:e895-1032.
14. Haffner SM, Lehto S, Rönkämaa 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;339:229-34.
15. Woodfield SL, Lundergan CF, Reiner JS, et al. Angiographic findings and outcome in diabetic patients treated with thrombolytic therapy for acute myocardial infarction: the GUSTO-I experience. *J Am Coll Cardiol* 1996;28:1661-9.

16. Pfeffer MA, Braunwald E. Ventricular remodeling after myocardial infarction. Experimental observations and clinical implications. *Circulation* 1990;81:1161-72.
17. Stone PH, Muller JE, Hartwell T, et al. The effect of diabetes mellitus on prognosis and serial left ventricular function after acute myocardial infarction: contribution of both coronary disease and diastolic left ventricular dysfunction to the adverse prognosis. *J Am Coll Cardiol* 1989;14:49-57.
18. Granger CB, Califf RM, Young S, et al. Outcome of patients with diabetes mellitus and acute myocardial infarction treated with thrombolytic agents. *J Am Coll Cardiol* 1993;21:920-5.
19. Shiomi T, Tsutsui H, Ikeuchi M, et al. Streptozotocin-induced hyperglycemia exacerbates left ventricular remodeling and failure after experimental myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2003;42:165-72.
20. Matsushima S, Kinugawa S, Yokota T, et al. Increased myocardial NAD(P)H oxidase-derived superoxide causes the exacerbation of postinfarct heart failure in type 2 diabetes. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2009;297:H409-16.
21. Beckman JA, Creager MA, Libby P. Diabetes and atherosclerosis: epidemiology, pathophysiology, and management. *JAMA* 2002;287:2570-81.
22. Tsutsui H, Matsushima S, Kinugawa S, et al. Angiotensin II type 1 receptor blocker attenuates myocardial remodeling and preserves diastolic function in diabetic heart. *Hypertens Res* 2007;30:439-49.
23. Matsushima S, Kinugawa S, Ide T, et al. Overexpression of glutathione peroxidase attenuates myocardial remodeling and preserves diastolic function in diabetic heart. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2006;291:H2237-45.
24. Mizushige K, Yao L, Noma T, et al. Alteration in left ventricular diastolic filling and accumulation of myocardial collagen at insulin-resistant prediabetic stage of a type II diabetic rat model. *Circulation* 2000;101:899-907.
25. Ide T, Kaku H, Matsushima S, et al. Clinical characteristics and outcomes of hospitalized patients with heart failure from the large-scale Japanese Registry of Acute Decompensated Heart Failure (JROADHF). *Circ J* 2021;85:1438-50.
26. Chasis H, Jolliffe N, Smith HW. The action of phlorizin on the excretion of glucose, xylose, sucrose, creatinine and urea by man. *J Clin Invest* 1933;12:1083-90.

27. Kanai Y, Lee WS, You G, Brown D, Hediger MA. The human kidney low affinity Na⁺/glucose cotransporter SGLT2. Delineation of the major renal reabsorptive mechanism for D-glucose. *J Clin Invest* 1994;93:397-404.
28. Benham JL, Booth JE, Sigal RJ, Daskalopoulou SS, Leung AA, Rabi DM. Systematic review and meta-analysis: SGLT2 inhibitors, blood pressure and cardiovascular outcomes. *Int J Cardiol Heart Vasc.* 2021;33: 100725.
29. Langslet G, Zinman B, Wanner C, Hantel S, Espadero RM, Fitchett D, et al. Cardiovascular outcomes and LDL-cholesterol levels in EMPA-REG OUTCOME((R)). *Diab Vasc Dis Res.* 2020;17(6):1479164120975256.
30. Fitchett D, Inzucchi SE, Cannon CP, McGuire DK, Scirica BM, Johansen OE, et al. Empagliflozin reduced mortality and hospitalization for heart failure across the spectrum of cardiovascular risk in the EMPA-REG OUTCOME Trial. *Circulation.* 2019;139(11):1384–95.
31. von Lewinski D, Rainer PP, Gasser R, Huber MS, Khafaga M, Wilhelm B, et al. Glucose-transporter-mediated positive inotropic effects in human myocardium of diabetic and nondiabetic patients. *Metabolism.* 2010;59(7):1020–8.
32. Di Franco A, Cantini G, Tani A, Coppini R, Zecchi-Orlandini S, Raimondi L, et al. Sodium-dependent glucose transporters (SGLT) in human ischemic heart: a new potential pharmacological target. *Int J Cardiol.* 2017;243:86–90.
33. Grempler R, Thomas L, Eckhardt M, Himmelsbach F, Sauer A, Sharp DE, et al. Empagliflozin, a novel selective sodium glucose cotransporter-2 (SGLT-2) inhibitor: characterisation and comparison with other SGLT-2 inhibitors. *Diabetes Obes Metab.* 2012;14(1):83–90.
34. Kurosaki E, Ogasawara H. Ipragliflozin and other sodiumglucose cotransporter-2 (SGLT2) inhibitors in the treatment of type 2 diabetes: preclinical and clinical data. *Pharmacol Ther.* 2013;139(1):51–9.
35. Griffin M, Rao VS, Ivey-Miranda J, Fleming J, Mahoney D, Maulion C, et al. Empagliflozin in heart failure: diuretic and cardiorenal effects. *Circulation.* 2020;142(11):1028–39.
36. Lambers Heerspink HJ, de Zeeuw D, Wie L, Leslie B, List J. Dapagliflozin a glucose-regulating drug with diuretic properties in subjects with type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab.* 2013;15(9):853–62.
37. Sha S, Polidori D, Heise T, Natarajan J, Farrell K, Wang SS, et al. Effect of the sodium glucose co-transporter 2 inhibitor canagliflozin on plasma

volume in patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Obes Metab.* 2014;16(11):1087–95.

38. Hallow KM, Helmlinger G, Greasley PJ, McMurray JJV, Boulton DW. Why do SGLT2 inhibitors reduce heart failure hospitalization? A differential volume regulation hypothesis. *Diabetes Obes Metab.* 2018;20(3):479–87.

39. Verma S, McMurray JJV. SGLT2 inhibitors and mechanisms of cardiovascular benefit: a state-of-the-art review. *Diabetologia.* 2018;61(10):2108–17.

40. Yanai H, Katsuyayama H. A possible mechanism for renoprotective effect of sodium-glucose cotransporter 2 inhibitor: elevation of erythropoietin production. *J Clin Med Res.* 2017;9(2):178–9.

41. Ferrannini E, Baldi S, Frascerra S, Astiarraga B, Barsotti E, Clerico A, et al. Renal handling of ketones in response to sodium-glucose cotransporter 2 inhibition in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care.* 2017;40(6):771–6.

42. Cohen ND, Gutman SJ, Briganti EM, Taylor AJ. Effects of empagliflozin treatment on cardiac function and structure in patients with type 2 diabetes: a cardiac magnetic resonance study. *Intern Med J.* 2019;49(8):1006–10.

43. Yasui A, Lee G, Hirase T, Kaneko T, Kaspers S, von Eynatten M, et al. Empagliflozin induces transient diuresis without changing long-term overall fluid balance in Japanese patients with type 2 diabetes. *Diabetes Ther.* 2018;9(2):863–71

44. Packer M, Anker SD, Butler J, Filippatos G, Ferreira JP, Pocock SJ, et al. Empagliflozin in patients with heart failure, reduced ejection fraction, and volume overload: EMPEROR-Reduced trial. *J Am Coll Cardiol.* 2021;77(11):1381–92.

45. Joshi SS, Singh T, Newby DE, Singh J. Sodium-glucose cotransporter 2 inhibitor therapy: mechanisms of action in heart failure. *Heart.* 2021;heartjnl-2020-318060.

46. Patel AR, Kuvin JT, Pandian NG, Smith JJ, Udelson JE, Mendelsohn ME, et al. Heart failure etiology affects peripheral vascular endothelial function after cardiac transplantation. *J Am Coll Cardiol.* 2001;37(1):195–200.

47. Chilton R, Tikkanen I, Cannon CP, Crowe S, Woerle HJ, Broedl UC, et al. Effects of empagliflozin on blood pressure and markers of arterial stiffness and vascular resistance in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab.* 2015;17(12):1180–93.

48. Solini A, Giannini L, Seghieri M, Vitolo E, Taddei S, Ghiadoni L, et al. Dapagliflozin acutely improves endothelial dysfunction, reduces aortic stiffness and renal resistive index in type 2 diabetic patients: a pilot study. *Cardiovasc Diabetol*. 2017;16(1):138.
49. Li H, Shin SE, Seo MS, An JR, Choi IW, Jung WK, et al. The anti-diabetic drug dapagliflozin induces vasodilation via activation of PKG and Kv channels. *Life Sci*. 2018;197:46–55.
50. Scheen AJ. Effects of reducing blood pressure on cardiovascular outcomes and mortality in patients with type 2 diabetes: focus on SGLT2 inhibitors and EMPA-REG OUTCOME. *Diabetes Res Clin Pract*. 2016;121:204–14.
51. Guo M, Ding J, Li J, Wang J, Zhang T, Liu C, et al. SGLT2 inhibitors and risk of stroke in patients with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Diabetes Obes Metab*. 2018;20(8):1977–82.
52. Rangaswami J, Bhalla V, Blair JEA, Chang TI, Costa S, Lentine KL, et al. Cardiorenal syndrome: classification, pathophysiology, diagnosis, and treatment strategies: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2019;139(16):e840–78.
53. Heerspink HJL, Stefansson BV, Correa-Rotter R, Chertow GM, Greene T, Hou FF, et al. Dapagliflozin in patients with chronic kidney disease. *N Engl J Med*. 2020;383(15):1436–46.
54. Wheeler DC, Stefansson BV, Batiushin M, Bilchenko O, Cherney DZI, Chertow GM, et al. The dapagliflozin and prevention of adverse outcomes in chronic kidney disease (DAPACKD) trial: baseline characteristics. *Nephrol Dial Transplant*. 2020;35(10):1700–11.
55. Cherney DZI, Perkins BA, Soleymanlou N, Maione M, Lai V, Lee A, et al. Renal hemodynamic effect of sodium-glucose cotransporter 2 inhibition in patients with type 1 diabetes mellitus. *Circulation*. 2014;129(5):587–97.
56. Mazer CD, Hare GMT, Connelly PW, Gilbert RE, Shehata N, Quan A, et al. Effect of empagliflozin on erythropoietin levels, iron stores, and red blood cell morphology in patients with type 2 diabetes mellitus and coronary artery disease. *Circulation*. 2020;141(8):704–7.
57. Maruyama T, Takashima H, Oguma H, Nakamura Y, Ohno M, Utsunomiya K, et al. Canagliflozin improves erythropoiesis in diabetes patients with anemia of chronic kidney disease. *Diabetes Technol Ther*. 2019;21(12):713–20.

58. Sano M, Goto S. Possible mechanism of hematocrit elevation by sodium glucose cotransporter 2 inhibitors and associated beneficial renal and cardiovascular effects. *Circulation*. 2019;139(17):1985–7.
59. Inzucchi SE, Zinman B, Fitchett D, Wanner C, Ferrannini E, Schumacher M, et al. How does empagliflozin reduce cardiovascular mortality? Insights from a mediation analysis of the EMPA-REG OUTCOME trial. *Diabetes Care*. 2018;41(2):356– 63.
60. Bailey CJ. Uric acid and the cardio-renal effects of SGLT2 inhibitors. *Diabetes Obes Metab*. 2019;21(6):1291–8.
61. Feig DI, Kang DH, Johnson RJ. Uric acid and cardiovascular risk. *N Engl J Med*. 2008;359(17):1811–21.
62. Lytvyn Y, Perkins BA, Cherney DZ. Uric acid as a biomarker and a therapeutic target in diabetes. *Can J Diabetes*. 2015;39(3):239–46.
63. Zhao Y, Xu L, Tian D, Xia P, Zheng H, Wang L, et al. Effects of sodium-glucose co-transporter 2 (SGLT2) inhibitors on serum uric acid level: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Diabetes Obes Metab*. 2018;20(2):458–62.
64. Devenny JJ, Godonis HE, Harvey SJ, Rooney S, Cullen MJ, Pelleymounter MA. Weight loss induced by chronic dapagliflozin treatment is attenuated by compensatory hyperphagia in diet-induced obese (DIO) rats. *Obesity (Silver Spring)*. 2012;20(8):1645–52.
65. Ferrannini E, Muscelli E, Frascerra S, Baldi S, Mari A, Heise T, et al. Metabolic response to sodium-glucose cotransporter 2 inhibition in type 2 diabetic patients. *J Clin Invest*. 2014;124(2):499– 508.
66. Brown AJM, Gandy S, McCrimmon R, Houston JG, Struthers AD, Lang CC. A randomized controlled trial of dapagliflozin on left ventricular hypertrophy in people with type two diabetes: the DAPA-LVH trial. *Eur Heart J*. 2020;41(36):3421–32.
67. Yamada K, Nakayama H, Yoshinobu S, Kawano S, Tsuruta M, Nohara M, et al. Effects of a sodium glucose co-transporter 2 selective inhibitor, ipragliflozin, on the diurnal profile of plasma glucose in patients with type 2 diabetes: a study using continuous glucose monitoring. *J Diabetes Investig*. 2015;6(6):699–707.

68. Daniele G, Xiong J, Solis-Herrera C, Merovci A, Eldor R, Tripathy D, et al. Dapagliflozin enhances fat oxidation and ketone production in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2016;39(11):2036–41.
69. Ferrannini E, Mark M, Mayoux E. CV Protection in the EMPAREG OUTCOME trial: a “Thrifty Substrate” hypothesis. *Diabetes Care*. 2016;39(7):1108–14.
70. Mudaliar S, Alloju S, Henry RR. Can a shift in fuel energetics explain the beneficial cardiorenal outcomes in the EMPA-REG OUTCOME study? A unifying hypothesis *J Diabetes Care*. 2016;39(7):1115–22.
71. Bedi KC Jr, Snyder NW, Brandimarto J, Aziz M, Mesaros C, Worth AJ, et al. Evidence for intramyocardial disruption of lipid metabolism and increased myocardial ketone utilization in advanced human Heart failure. *Circulation*. 2016;133(8):706–16.
72. Nielsen R, Moller N, Gormsen LC, Tolbod LP, Hansson NH, Sorensen J, et al. Cardiovascular effects of treatment with the ketone body 3-hydroxybutyrate in chronic heart failure patients. *Circulation*. 2019;139(18):2129–41.
73. Sun H, Olson KC, Gao C, Prosdocimo DA, Zhou M, Wang Z, et al. Catabolic Defect of branched-chain amino acids promotes heart failure. *Circulation*. 2016;133(21):2038–49.
74. Kappel BA, Lehrke M, Schutt K, Artati A, Adamski J, Leberherz C, et al. Effect of empagliflozin on the metabolic signature of patients with type 2 diabetes mellitus and cardiovascular disease. *Circulation*. 2017;136(10):969–72.
75. Santos-Gallego CG, Requena-Ibanez JA, San Antonio R, Ishikawa K, Watanabe S, Picatoste B, et al. Empagliflozin ameliorates adverse left ventricular remodeling in nondiabetic heart failure by enhancing myocardial energetics. *J Am Coll Cardiol*. 2019;73(15):1931–44.
76. Lopaschuk GD, Verma S. Empagliflozin’s fuel hypothesis: not so soon. *Cell Metab*. 2016;24(2):200–2.
77. Packer M. Molecular, cellular, and clinical evidence that sodiumglucose cotransporter 2 inhibitors act as neurohormonal antagonists when used for the treatment of chronic heart failure. *J Am Heart Assoc*. 2020;9(16): e016270.

78. Trum M, Wagner S, Maier LS, Mustroph J. CaMKII and GLUT1 in heart failure and the role of gliflozins. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis.* 2020;1866(6): 165729.
79. Avogaro A, Fadini GP, Del Prato S. Reinterpreting cardiorenal protection of renal sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors via cellular life history programming. *Diabetes Care.* 2020;43(3):501–7.
80. Verma S, Mazer CD, Yan AT, Mason T, Garg V, Teoh H, et al. Effect of empagliflozin on left ventricular mass in patients with type 2 diabetes mellitus and coronary artery disease: the EMPAHEART CardioLink-6 randomized clinical trial. *Circulation.* 2019;140(21):1693–702.
81. Verma S, Garg A, Yan AT, Gupta AK, Al-Omran M, Sabongui A, et al. Effect of empagliflozin on left ventricular mass and diastolic function in individuals with diabetes: an important clue to the EMPA-REG OUTCOME trial? *Diabetes Care.* 2016;39(12):e212–3.
82. Hwang IC, Cho GY, Yoon YE, Park JJ, Park JB, Lee SP, et al. Different effects of SGLT2 inhibitors according to the presence and types of heart failure in type 2 diabetic patients. *Cardiovasc Diabetol.* 2020;19(1):69.
83. Singh JSS, Mordi IR, Vickneson K, Fathi A, Donnan PT, Mohan M, et al. Dapagliflozin versus placebo on left ventricular remodeling in patients with diabetes and heart failure: the REFORM trial. *Diabetes Care.* 2020;43(6):1356–9.
84. Shi L, Zhu D, Wang S, Jiang A, Li F. Dapagliflozin attenuates cardiac remodeling in mice model of cardiac pressure overload. *Am J Hypertens.* 2019;32(5):452–9.
85. Lee TM, Chang NC, Lin SZ. Dapagliflozin, a selective SGLT2 inhibitor, attenuated cardiac fibrosis by regulating the macrophage polarization via STAT3 signaling in infarcted rat hearts. *Free Radic Biol Med.* 2017;104:298–310.
86. Lee HC, Shiou YL, Jhuo SJ, Chang CY, Liu PL, Jhuang WJ, et al. The sodium-glucose co-transporter 2 inhibitor empagliflozin attenuates cardiac fibrosis and improves ventricular hemodynamics in hypertensive heart failure rats. *Cardiovasc Diabetol.* 2019;18(1):45.
87. Li C, Zhang J, Xue M, Li X, Han F, Liu X, et al. SGLT2 inhibition with empagliflozin attenuates myocardial oxidative stress and fibrosis in diabetic mice heart. *Cardiovasc Diabetol.* 2019;18(1):15.

88. Hsu JC, Wang CY, Su MM, Lin LY, Yang WS. Effect of empagliflozin on cardiac function, adiposity, and diffuse fibrosis in patients with type 2 diabetes mellitus. *Sci Rep*. 2019;9(1):15348.
89. Matsutani D, Sakamoto M, Kayama Y, Takeda N, Horiuchi R, Utsunomiya K. Effect of canagliflozin on left ventricular diastolic function in patients with type 2 diabetes. *Cardiovasc Diabetol*. 2018;17(1):73.
90. Soga F, Tanaka H, Tatsumi K, Mochizuki Y, Sano H, Toki H, et al. Impact of dapagliflozin on left ventricular diastolic function of patients with type 2 diabetic mellitus with chronic heart failure. *Cardiovasc Diabetol*. 2018;17(1):132.
91. Shim CY, Seo J, Cho I, Lee CJ, Cho IJ, Lhagvasuren P, et al. Randomized, controlled trial to evaluate the effect of dapagliflozin on left ventricular diastolic function in patients with type 2 diabetes mellitus: the IDDIA trial. *Circulation*. 2021;143(5):510–2.
92. Santos-Gallego CG, Vargas-Delgado AP, Requena-Ibanez JA, Garcia-Ropero A, Mancini D, Pinney S, et al. Randomized trial of empagliflozin in nondiabetic patients with heart failure and reduced ejection fraction. *J Am Coll Cardiol*. 2021;77(3):243– 55.
93. Lee MMY, Brooksbank KJM, Wetherall K, Mangion K, Roditi G, Campbell RT, et al. Effect of empagliflozin on left ventricular volumes in patients with type 2 diabetes, or prediabetes, and heart failure with reduced ejection fraction (SUGAR-DMHF). *Circulation*. 2021;143(6):516–25.
94. Pabel S, Wagner S, Bollenberg H, Bengel P, Kovacs A, Schach C, et al. Empagliflozin directly improves diastolic function in human heart failure. *Eur J Heart Fail*. 2018;20(12):1690–700.
95. Connelly KA, Zhang Y, Visram A, Advani A, Batchu SN, Desjardins JF, et al. Empagliflozin improves diastolic function in a nondiabetic rodent model of heart failure with preserved ejection fraction. *JACC Basic Transl Sci*. 2019;4(1):27–37.
96. Habibi J, Aroor AR, Sowers JR, Jia G, Hayden MR, Garro M, et al. Sodium glucose transporter 2 (SGLT2) inhibition with empagliflozin improves cardiac diastolic function in a female rodent model of diabetes. *Cardiovasc Diabetol*. 2017;16(1):9.
97. Hammoudi N, Jeong D, Singh R, Farhat A, Komajda M, Mayoux E, et al. Empagliflozin improves left ventricular diastolic dysfunction in a genetic model of type 2 diabetes. *Cardiovasc Drugs Ther*. 2017;31(3):233–46.

98. Moellmann J, Klinkhammer BM, Droste P, Kappel B, Haj-Yehia E, Maxeiner S, et al. Empagliflozin improves left ventricular diastolic function of db/db mice. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis.* 2020;1866(8): 165807.
99. Byrne NJ, Parajuli N, Levasseur JL, Boisvenue J, Beker DL, Masson G, et al. Empagliflozin prevents worsening of cardiac function in an experimental model of pressure overload-induced heart failure. *JACC Basic Transl Sci.* 2017;2(4):347–54.
100. Rau M, Thiele K, Hartmann NK, Schuh A, Altiok E, Mollmann J, et al. Empagliflozin does not change cardiac index nor systemic vascular resistance but rapidly improves left ventricular filling pressure in patients with type 2 diabetes: a randomized controlled study. *Cardiovasc Diabetol.* 2021;20(1):6.
101. Kolijn D, Pabel S, Tian Y, Lodi M, Herwig M, Carrizzo A, et al. Empagliflozin improves endothelial and cardiomyocyte function in human heart failure with preserved ejection fraction via reduced pro-inflammatory-oxidative pathways and protein kinase Galpha oxidation. *Cardiovasc Res.* 2021;117(2):495–507.
102. Xue M, Li T, Wang Y, Chang Y, Cheng Y, Lu Y, et al. Empagliflozin prevents cardiomyopathy via sGC-cGMP-PKG pathway in type 2 diabetes mice. *Clin Sci (Lond).* 2019;133(15):1705–20.
103. Paulus WJ, Tschope C. A novel paradigm for heart failure with preserved ejection fraction: comorbidities drive myocardial dysfunction and remodeling through coronary microvascular endothelial inflammation. *J Am Coll Cardiol.* 2013;62(4):263– 71.
104. Hamdani N, Bishu KG, von Frieling-Salewsky M, Redfield MM, Linke WA. Deranged myofilament phosphorylation and function in experimental heart failure with preserved ejection fraction. *Cardiovasc Res.* 2013;97(3):464–71.
105. Pabel S, Hamdani N, Sossalla S. A mechanistic rationale for the investigation of sodium-glucose co-transporter 2 inhibitors in heart failure with preserved ejection fraction. Letter regarding the article 'Baseline characteristics of patients with heart failure with preserved ejection fraction in the EMPEROR-Preserved trial'. *Eur J Heart Fail.* 2020.
106. Murphy SP, Ibrahim NE, Januzzi JL Jr. Heart failure with reduced ejection fraction: a review. *JAMA.* 2020;324(5):488–504.

107. Butler J, Usman MS, Khan MS, Greene SJ, Friede T, Vaduganathan M, et al. Efficacy and safety of SGLT2 inhibitors in heart failure: systematic review and meta-analysis. *ESC Heart Fail.* 2020;7(6):3298–309.
108. Bers DM. Cardiac excitation-contraction coupling. *Nature.* 2002;415(6868):198–205.
109. Wagner S, Maier LS, Bers DM. Role of sodium and calcium dysregulation in tachyarrhythmias in sudden cardiac death. *Circ Res.* 2015;116(12):1956–70.
110. Fischer TH, Maier LS, Sossalla S. The ryanodine receptor leak: how a tattered receptor plunges the failing heart into crisis. *Heart Fail Rev.* 2013;18(4):475–83.
111. Baartscheer A, Schumacher CA, Wust RC, Fiolet JW, Stienen GJ, Coronel R, et al. Empagliflozin decreases myocardial cytoplasmic Na(+) through inhibition of the cardiac Na(+)/H(+) exchanger in rats and rabbits. *Diabetologia.* 2017;60(3):568–73.
112. Baartscheer A, Schumacher CA, van Borren MM, Belterman CN, Coronel R, Fiolet JW. Increased Na⁺/H⁺-exchange activity is the cause of increased [Na⁺]_i and underlies disturbed calcium handling in the rabbit pressure and volume overload heart failure model. *Cardiovasc Res.* 2003;57(4):1015–24.
113. Trum M, Riechel J, Lebek S, Pabel S, Sossalla ST, Hirt S, et al. Empagliflozin inhibits Na(+) /H(+) exchanger activity in human atrial cardiomyocytes. *ESC Heart Fail.* 2020;7(6):4429–37.
114. Uthman L, Baartscheer A, Bleijlevens B, Schumacher CA, Fiolet JWT, Koeman A, et al. Class effects of SGLT2 inhibitors in mouse cardiomyocytes and hearts: inhibition of Na(+)/H(+) exchanger, lowering of cytosolic Na(+) and vasodilation. *Diabetologia.* 2018;61(3):722–6.
115. Sossalla S, Wagner S, Rasenack EC, Ruff H, Weber SL, Schondube FA, et al. Ranolazine improves diastolic dysfunction in isolated myocardium from failing human hearts—role of late sodium current and intracellular ion accumulation. *J Mol Cell Cardiol.* 2008;45(1):32–43.
116. Sossalla S, Maurer U, Schotola H, Hartmann N, Didie M, Zimmermann WH, et al. Diastolic dysfunction and arrhythmias caused by overexpression of CaMKIIδ(C) can be reversed by inhibition of late Na(+) current. *Basic Res Cardiol.* 2011;106(2):263–72.

117. Sossalla S, Fluschnik N, Schotola H, Ort KR, Neef S, Schulte T, et al. Inhibition of elevated Ca²⁺/calmodulin-dependent protein kinase II improves contractility in human failing myocardium. *Circ Res*. 2010;107(9):1150–61.
118. Bertero E, Prates Roma L, Ameri P, Maack C. Cardiac effects of SGLT2 inhibitors: the sodium hypothesis. *Cardiovasc Res*. 2018;114(1):12–8.
119. 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.
120. Dybkova N, Ahmad S, Pabel S, Tirilomis P, Hartmann N, Fischer TH, et al. Differential regulation of sodium channels as a novel proarrhythmic mechanism in the human failing heart. *Cardiovasc Res*. 2018;114(13):1728–37.
121. Mustroph J, Wagemann O, Lucht CM, Trum M, Hammer KP, Sag CM, et al. Empagliflozin reduces Ca/calmodulin-dependent kinase II activity in isolated ventricular cardiomyocytes. *ESC Heart Fail*. 2018;5(4):642–8.
122. Pabel S, Mustroph J, Stehle T, Lebek S, Dybkova N, Keyser A, et al. Dantrolene reduces CaMKII δ -mediated atrial arrhythmias. *Europace*. 2020;22(7):1111–8.
123. Mustroph J, Neef S, Maier LS. CaMKII as a target for arrhythmia suppression. *Pharmacol Ther*. 2017;176:22–31.
124. Mustroph J, Sag CM, Bahr F, Schmidtman AL, Gupta SN, Dietz A, et al. Loss of CASK accelerates heart failure development. *Circ Res*. 2021.
125. Pabel S, Reetz F, Dybkova N, Shomroni O, Salinas G, Mustroph J, et al. Long-term effects of empagliflozin on excitation-contraction coupling in human induced pluripotent stem cell cardiomyocytes. *J Mol Med (Berl)*. 2020.
126. Chung YJ, Park KC, Tokar S, Eykyn TR, Fuller W, Pavlovic D, et al. Off-target effects of SGLT2 blockers: empagliflozin does not inhibit Na⁺/H⁺ exchanger-1 or lower [Na⁺] in the heart. *Cardiovasc Res*. 2020.
127. Zhazykbayeva S, Pabel S, Mugge A, Sossalla S, Hamdani N. The molecular mechanisms associated with the physiological responses to inflammation and oxidative stress in cardiovascular diseases. *Biophys Rev*. 2020;12(4):947–68.

128. Franssen C, Chen S, Unger A, Korkmaz HI, De Keulenaer GW, Tschope C, et al. Myocardial microvascular inflammatory endothelial activation in heart failure with preserved ejection fraction. *JACC Heart Fail.* 2016;4(4):312–24.
129. Yarbeygi H, Atkin SL, Butler AE, Sahebkar A. Sodium-glucose cotransporter inhibitors and oxidative stress: an update. *J Cell Physiol.* 2019;234(4):3231–7.
130. Ye Y, Bajaj M, Yang HC, Perez-Polo JR, Birnbaum Y. SGLT-2 Inhibition with dapagliflozin reduces the activation of the Nlrp3/ ASC inflammasome and attenuates the development of diabetic cardiomyopathy in mice with type 2 diabetes. Further augmentation of the effects with saxagliptin, a DPP4 inhibitor. *Cardiovasc Drugs Ther.* 2017;31(2):119–32.
131. Tahara A, Kurosaki E, Yokono M, Yamajuku D, Kihara R, Hayashizaki Y, et al. Effects of sodium-glucose cotransporter 2 selective inhibitor ipragliflozin on hyperglycaemia, oxidative stress, inflammation and liver injury in streptozotocin-induced type 1 diabetic rats. *J Pharm Pharmacol.* 2014;66(7):975–87.
132. Tahara A, Kurosaki E, Yokono M, Yamajuku D, Kihara R, Hayashizaki Y, et al. Effects of SGLT2 selective inhibitor ipragliflozin on hyperglycemia, hyperlipidemia, hepatic steatosis, oxidative stress, inflammation, and obesity in type 2 diabetic mice. *Eur J Pharmacol.* 2013;715(1–3):246–55
133. Yurista SR, Sillje HHW, Oberdorf-Maass SU, Schouten EM, Pavez Giani MG, Hillebrands JL, et al. Sodium-glucose cotransporter 2 inhibition with empagliflozin improves cardiac function in non-diabetic rats with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. *Eur J Heart Fail.* 2019;21(7):862–73.
134. Juni RP, Kuster DWD, Goebel M, Helmes M, Musters RJP, van der Velden J, et al. Cardiac microvascular endothelial enhancement of cardiomyocyte function is impaired by inflammation and restored by empagliflozin. *JACC Basic Transl Sci.* 2019;4(5):575–91.
135. Mizuno M, Kuno A, Yano T, Miki T, Oshima H, Sato T, et al. Empagliflozin normalizes the size and number of mitochondria and prevents reduction in mitochondrial size after myocardial infarction in diabetic hearts. *Physiol Rep.* 2018;6(12): e13741.
136. Xu C, Wang W, Zhong J, Lei F, Xu N, Zhang Y, et al. Canagliflozin exerts anti-inflammatory effects by inhibiting intracellular glucose metabolism and promoting autophagy in immune cells. *Biochem Pharmacol.* 2018;152:45–59.

137. Packer M. Autophagy stimulation and intracellular sodium reduction as mediators of the cardioprotective effect of sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors. *Eur J Heart Fail.* 2020;22(4):618–28.
138. Packer M. Do sodium-glucose co-transporter-2 inhibitors prevent heart failure with a preserved ejection fraction by counterbalancing the effects of leptin? A novel hypothesis *Diabetes Obes Metab.* 2018;20(6):1361–6.
139. Lau DC, Dhillon B, Yan H, Szmitko PE, Verma S. Adipokines: molecular links between obesity and atherosclerosis. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2005;288(5):H2031–41.
140. Patel VB, Shah S, Verma S, Oudit GY. Epicardial adipose tissue as a metabolic transducer: role in heart failure and coronary artery disease. *Heart Fail Rev.* 2017;22(6):889–902.
141. Sattar N, McLaren J, Kristensen SL, Preiss D, McMurray JJ. SGLT2 Inhibition and cardiovascular events: why did EMPAREG outcomes surprise and what were the likely mechanisms? *Diabetologia.* 2016;59(7):1333–9.
142. Garvey WT, Van Gaal L, Leiter LA, Vijapurkar U, List J, Cuddihy R, et al. Effects of canagliflozin versus glimepiride on adipokines and inflammatory biomarkers in type 2 diabetes. *Metabolism.* 2018;85:32–7.
143. Sato T, Aizawa Y, Yuasa S, Kishi S, Fuse K, Fujita S, et al. The effect of dapagliflozin treatment on epicardial adipose tissue volume. *Cardiovasc Diabetol.* 2018;17(1):6.
144. Maiese K, Chong ZZ, Hou J, Shang YC. Erythropoietin and oxidative stress. *Curr Neurovasc Res.* 2008;5(2):125–42.

CAPÍTULO 14

USO ATUAL DE BETABLOQUEADORES: QUAIS PACIENTES REALMENTE SE BENEFICIAM?

Liliane Balderrama Pinto

RESUMO

Os betabloqueadores são amplamente utilizados na prática clínica para diversas condições cardiovasculares, incluindo hipertensão, insuficiência cardíaca e prevenção secundária após infarto do miocárdio. No entanto, com os avanços no tratamento das doenças cardiovasculares, a indicação desses fármacos tem sido revisitada, e sua real eficácia depende do perfil do paciente e da condição clínica específica. Em pacientes com insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida (ICFER), os betabloqueadores, como carvedilol, bisoprolol e metoprolol de liberação prolongada, demonstraram benefícios robustos na redução da mortalidade e hospitalizações. No entanto, sua utilidade em pacientes com insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada (ICFEP) ainda é controversa, sem evidências claras de impacto na mortalidade. Após um infarto do miocárdio, os betabloqueadores são tradicionalmente indicados para reduzir a mortalidade e recorrências isquêmicas. No entanto, estudos recentes sugerem que seu benefício a longo prazo pode ser menor em pacientes sem disfunção ventricular significativa ou angina persistente, levando a uma reavaliação do tempo ideal de uso. Na hipertensão arterial, os betabloqueadores não são mais considerados terapia de primeira linha na ausência de outras indicações, como doença coronariana ou arritmias. Isso se deve à disponibilidade de fármacos mais eficazes na redução de eventos cardiovasculares, como inibidores da ECA e bloqueadores de canais de cálcio. Em pacientes com fibrilação atrial, os betabloqueadores desempenham um papel fundamental no controle da frequência cardíaca, especialmente em casos com função ventricular comprometida. No entanto, sua eficácia no controle do ritmo é limitada quando comparada a antiarrítmicos específicos. Assim, a utilização dos betabloqueadores na era moderna deve ser individualizada, considerando riscos e benefícios para cada paciente. A prescrição racional desses fármacos, baseada nas melhores evidências disponíveis, é essencial para otimizar os desfechos clínicos e evitar uso desnecessário.

Palavras-chave: Betabloqueadores. Insuficiência cardíaca. Infarto do miocárdio. Fibrilação atrial. Antagonistas dos receptores adrenérgicos beta 1.

1. BETABLOQUEADORES

Os betabloqueadores são uma parte estabelecida do tratamento de rotina para muitas condições cardiovasculares, amplamente utilizados por médicos em todo o espectro da assistência médica. Eles agem por meio de múltiplas vias, limitando os efeitos do excesso de catecolaminas, afetando o inotropismo e o cronotropismo, proporcionando efeitos antiarrítmicos e anti-isquêmicos e inibindo a liberação de renina. Essa diversidade de ação, no entanto, gera a possibilidade de efeitos líquidos variáveis nos resultados individuais, o que depende das características do paciente e do substrato da doença¹.

Tratam-se de medicamentos bem tolerados, mesmo em pacientes com condições avançadas, como insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida (ICFEr), conforme confirmado em ensaios clínicos randomizados duplo-cegos (ECRs)¹. Embora efeitos colaterais como tontura, letargia e extremidades frias sejam comumente relatados na prática clínica, taxas semelhantes são observadas com placebo². Podem causar bradicardia, bloqueio atrioventricular e hipotensão sintomática – especialmente em pacientes com disfunção sinusal e/ou do nó atrioventricular – e são contraindicados na asma grave, devido ao risco de broncoespasmo com risco de vida^{3,4}.

O equilíbrio entre risco e benefício permanece obscuro em muitas condições cardiovasculares. Por exemplo, em síndromes coronárias agudas (SCA) e pacientes com doença arterial coronária (DAC), muitos ECRs são anteriores às estratégias de reperfusão e ao tratamento médico contemporâneo^{5,6}. Também existem dúvidas sobre a eficácia dos betabloqueadores em pacientes com ICFEr com fibrilação atrial concomitante e preocupações com a segurança de pacientes submetidos a cirurgia não cardíaca e hipertensão⁷⁻¹⁰. Essas incertezas contribuem para a absorção abaixo do ideal em grupos de pacientes e situações em que os betabloqueadores são conhecidos por reduzir a mortalidade e a morbidade. De fato, os pacientes com maior risco de morte parecem menos propensos a receber terapia baseada em evidências^{11,12}.

2. MECANISMOS DE AÇÃO

Os antagonistas beta-adrenorreceptores reduzem a atividade do sistema nervoso simpático por meio do bloqueio dos receptores beta, como os receptores beta1, beta2 e beta3¹³. Os receptores beta1-adrenérgicos são encontrados principalmente no coração e no aparelho justaglomerular renal, exercendo menos influência nos músculos vasculares¹⁴. O bloqueio desse subtipo de receptores beta resulta em bradicardia e aumento do tempo de enchimento coronário diastólico, com redução da necessidade de oxigênio cardíaco. Esses efeitos são benéficos em casos de insuficiência cardíaca (IC) e isquemia miocárdica¹⁵. Bisoprolol e nebivolol são os agentes com maior efeito de seletividade beta1¹⁶. Os receptores beta2-adrenérgicos, por sua vez,

são observados nos músculos lisos dos vasos sanguíneos, com sua estimulação resultando em vasodilatação¹⁷.

Localizados no coração e nos adipócitos, os receptores beta3-adrenérgicos exercem seu bloqueio com antagonistas betareceptores não seletivos, resultando em ganho de peso e outros efeitos metabólicos, como hiperglicemia¹⁵. Cardiosseletividade – ou seletividade dos receptores beta1 e beta2 – é a característica dos antagonistas dos receptores beta para bloquear os receptores adrenérgicos beta1 ou beta 2 preferencialmente. Atenolol e bisoprolol são betabloqueadores cardiosseletivos e têm afinidade pelos receptores beta1-adrenérgicos¹⁸. Esses subtipos de receptores beta1 estão associados à redução do débito cardíaco e também da frequência cardíaca e da contratilidade¹⁷.

O Medical Research Council for the Treatment of Hypertension in the Elderly¹⁹ conduziu um estudo randomizado que incluiu 4.396 pacientes hipertensos tratados com atenolol. Os resultados mostraram que o atenolol foi responsável por uma redução significativa em eventos cardiovasculares ao longo de um período de cinco anos. Com o objetivo de avaliar os efeitos do metoprolol na redução de complicações cardiovasculares da hipertensão, em comparação com diuréticos tiazídicos, o estudo Metoprolol Atherosclerosis Prevention in Hypertensives (MAPHY)²⁰ contou com a participação de 3.234 pacientes hipertensos. Entre os pacientes que receberam metoprolol foi observado um risco menor de apresentar eventos cardiovasculares, em comparação com pacientes tratados com um diurético tiazídico.

A terceira geração de antagonistas dos receptores beta, como carvedilol, labetalol e nebivolol, tem efeitos vasodilatadores²¹. Os efeitos vasodilatadores do carvedilol e labetalol são decorrentes da associação do bloqueio do receptor alfa, sendo seu resultado representado por uma diminuição da resistência vascular periférica¹⁶. Essas propriedades vasodilatadoras estão associadas a outros efeitos, como diminuição da pré-carga e pós-carga ventricular¹⁷.

Enquanto Dezsí et al²² consideraram que os betabloqueadores estão associados a distúrbios metabólicos, como ganho de peso e aumento da incidência de diabetes mellitus de início recente, DiNicolantonio et al²³, em uma meta-análise que incluiu 94.492 pacientes tratados com betabloqueadores, demonstraram que os antagonistas dos receptores beta estão associados à baixa sensibilidade à insulina, sendo 22% dos pacientes tratados com betabloqueadores diagnosticados com diabetes de início recente. Manrique et al²⁴ também relataram que os betabloqueadores podem ser relacionados a disfunções eréteis em até 20% dos pacientes tratados com o medicamento.

3. BETABLOQUEADORES E DOENÇAS CARDIOVASCULARES

3.1 Insuficiência cardíaca

A insuficiência cardíaca (IC) está fortemente correlacionada com a hipertensão: 75% dos casos incidentes de IC são precedidos por pressão arterial elevada. Os betabloqueadores reduzem a frequência cardíaca e a pressão arterial e apresentam efeitos antiarritmogênicos e anti-iskêmicos. Além de bloquearem diretamente a atividade simpática no coração, eles também inibem a liberação de enzima conversora de angiotensina (ECA) do aparelho justaglomerular²⁵⁻²⁷. Em pacientes com IC, a ação dos betabloqueadores contra os efeitos nocivos do aumento da atividade adrenérgica – resultante da disfunção miocárdica – registra melhora na estrutura e funções ventriculares²⁶. O uso prolongado de betabloqueadores em pacientes com IC melhorou significativamente os parâmetros hemodinâmicos; o betabloqueio resulta em aumento do índice de volume sistólico do ventrículo esquerdo e da fração de ejeção (FE) do ventrículo esquerdo, na redução do índice cardíaco; na diminuição da pressão da artéria pulmonar e da pressão capilar pulmonar em cunha²⁸⁻³².

O uso de um betabloqueador juntamente com um inibidor da ECA é recomendado pelas diretrizes da European Society of Cardiology (ESC) e da American Heart Association (AHA) para todos os pacientes com IC sistólica com FE reduzida para prevenir IC sintomática, melhorar a remodelação ventricular esquerda e reduzir o risco de hospitalização e morte prematura (evidência nível IA). O tratamento deve ser iniciado o mais rápido possível após o diagnóstico^{33,34}.

Na fibrilação atrial (FA) coexistente, um betabloqueador deve ser o tratamento de primeira linha para controlar a frequência ventricular (evidência nível IA). Nos pacientes com histórico recente ou remoto de infarto do miocárdio (IM) ou síndrome coronariana aguda (SCA) e FE reduzida, um betabloqueador deve ser usado para reduzir a mortalidade (evidência nível IB)^{33,34}. De acordo com a diretriz da ESC sobre doença arterial periférica, os betabloqueadores não são contraindicados em pacientes com doença arterial dos membros inferiores (DAIM) e devem ser considerados na IC concomitante (evidência nível IIa B)³⁵.

3.2 Insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida

As recomendações para o uso de betabloqueadores na ICFe são baseadas principalmente nos resultados de grandes ensaios clínicos randomizados controlados por placebo que investigaram bisoprolol (Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study – CIBIS-II), carvedilol (Carvedilol Prospective Randomized Cumulative Survival – COPENICUS), metoprolol (Metoprolol CR/XL Randomised Intervention Trial in Congestive Heart Failure – MERIT-HF) e nebivolol (Study of Effects of Nebivolol Intervention on Outcomes and Rehospitalization in Seniors With Heart Failure – SENIORS)^{33,34}.

Esses ensaios demonstraram que os betabloqueadores avaliados reduzem efetivamente o risco de mortalidade e admissão hospitalar^{36,37}. Esses resultados avaliaram descobertas anteriores de estudos

randomizados, cujas meta-análises descobriram que a redução no risco de mortalidade foi inferior a 30% com o uso de betabloqueadores^{30,38,39}.

Uma meta-análise de 21 ensaios clínicos randomizados (ECRs) encontrou ainda uma redução aproximada no risco de mortalidade por todas as causas. A quantidade de efeito foi consistente ao comparar ensaios com durações de acompanhamento mais curtas e mais longas, com cerca de 12 meses de duração. Os betabloqueadores também reduziram de forma significativa as mortes por DCV, assim como as mortes súbitas. As comparações diretas de betabloqueadores individuais não indicaram diferenças relevantes nos resultados avaliados, sugerindo um forte efeito de classe²⁸.

Pode haver diferenças individuais entre diferentes betabloqueadores em relação aos resultados clínicos na ICFEr, conforme sugerido por alguns estudos comparativos. Os pesquisadores do estudo Carvedilol Or Metoprolol European Trial (COMET)⁴⁰ encontraram uma diferença significativa na taxa de mortalidade por todas as causas com carvedilol versus bisoprolol. Em uma coorte retrospectiva, carvedilol e bisoprolol, mas não metoprolol, por sua vez, reduziram significativamente o risco de morte e hospitalização por IC⁴¹. Estudos somente de carvedilol também sugeriram um benefício relacionado à dose para a melhora da FE e das taxas de hospitalização e mortalidade cardiovascular^{42,43}.

A continuação da terapia anterior com betabloqueadores após a alta parece ser benéfica após IC descompensada aguda. Nesse caso, o uso de betabloqueadores antes da admissão e após a alta foi relacionado a menor mortalidade em 31 e 180 dias em pacientes com descompensação aguda que receberam betabloqueadores em comparação ao grupo de pacientes que não foram submetidos à terapia com betabloqueadores⁴⁴.

Um componente genético também é capaz de influenciar a responsividade à farmacoterapia com betabloqueadores. Evidências, por exemplo, indicam que pacientes afro-americanos com IC com o genótipo GRK5 Gln41Gln – e no caso do bucindolol, também com o genótipo ADRB1 Arg389Arg – se beneficiam especialmente do método de betabloqueio⁴⁵.

3.3 Insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada

Tanto as diretrizes da ESC quanto as da AHA recomendam principalmente o uso de betabloqueadores para o controle da frequência ventricular na insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada (ICFEP)^{33,34}.

O estudo Japanese Diastolic Heart Failure Study (J-DHF) observou um efeito favorável com doses padrão de carvedilol – superiores a 7,5 mg/dia – nos desfechos de DCV e hospitalização não planejada por quaisquer causas cardiovasculares em comparação com o grupo controle. No entanto, o carvedilol não melhorou o prognóstico em doses menores ou em termos do desfecho primário⁴⁶. Uma subanálise predefinida do estudo SENIORS também identificou um efeito benéfico do nebivolol beta1 seletivo em

pacientes idosos com IC e FE comprometida e preservada no desfecho primário de mortalidade por todas as causas ou hospitalização CV⁴⁷.

Meta-análises de estudos observacionais com períodos de acompanhamento – variando principalmente de um a cinco anos – destacaram a associação entre betabloqueadores e redução significativa (9% a 19%) no risco relativo (RR) de mortalidade por todas as causas em pacientes com ICFEp. Porém, a taxa de hospitalização por IC não foi afetada. Esses resultados também sugerem um efeito protetor do uso de betabloqueadores nessa população^{48,49}.

3.4 Insuficiência cardíaca e doença renal crônica

O efeito benéfico dos betabloqueadores na mortalidade e no risco de hospitalização também pode ser observado em pacientes com ICFEr e doença renal crônica (DRC) coexistente. Dados da meta-análise de Badve et al⁵⁰ – que analisaram seis ensaios comparando bisoprolol, carvedilol, metoprolol, nebivolol e acebutolol versus placebo – identificou uma redução significativa da mortalidade por todas as causas e cardiovascular, sendo 28% e 34%, respectivamente).

Uma análise post hoc dos ensaios Carvedilol Post-Infarct Survival Control in Left Ventricular Dysfunction (CAPRICORN) e COPENICUS em pacientes com disfunção ventricular esquerda sistólica também descobriu que pacientes com DRC leve a moderada se beneficiaram da terapia com betabloqueadores. Nesse caso, o tratamento com carvedilol diminuiu os riscos de mortalidade por todas as causas, cardiovasculares e por IC, assim como o risco de primeira hospitalização por IC e o composto de mortalidade cardiovascular ou hospitalização por IC⁵¹.

O estudo CIBIS-II, por sua vez, analisou pacientes com ICFEr e descobriu que o efeito benéfico do bisoprolol na mortalidade por todas as causas e hospitalização devido à IC era consistente, independentemente do estágio da DRC, definido pela taxa de filtração glomerular estimada (TFGe). O benefício absoluto do bisoprolol foi maior para pacientes com IC e função renal deteriorada do que para aqueles sem IC e função renal deteriorada⁵².

3.5 Doença arterial coronariana

A maioria das mortes de origem cardiovascular estão associadas à doença arterial coronariana (DAC). Nas últimas décadas, observou-se um declínio nas taxas de mortalidade cardiovascular e um aumento paralelo nas taxas de prevalência, em grande parte devido ao aumento das taxas de sobrevivência e da esperança de vida destes pacientes⁵³.

O efeito antianginoso dos betabloqueadores é baseado, principalmente, em suas propriedades inotrópicas e cronotrópicas negativas. A redução da frequência cardíaca diminui a demanda de oxigênio do miocárdio. Ao prolongar o tempo de enchimento diastólico e aumentar a resistência vascular em áreas não isquêmicas, os betabloqueadores aumentam a perfusão coronária das áreas isquêmicas e melhoram a

contratilidade de regiões miocárdicas viáveis, mas hibernantes. A prevenção do estresse da parede miocárdica também pode contribuir para a prevenção da ruptura miocárdica^{54,55}.

Em pacientes com angina de peito, os betabloqueadores continuam sendo o padrão de tratamento para o alívio dos sintomas e prevenção secundária de eventos cardiovasculares. As diretrizes da AHA e da ESC, nesse caso, recomendam o uso de betabloqueadores de primeira linha na DAC estável, para controle da frequência cardíaca e dos sintomas (evidência nível IA), e em pacientes com hipertensão com angina estável crônica e histórico de IM anterior (evidência nível IA)^{33,34}.

A terapia com betabloqueadores também deve ser considerada em pacientes assintomáticos com grandes áreas de isquemia (evidência nível IIa C) e em angina microvascular para melhorar os sintomas de angina relacionados ao esforço (evidência nível IB)^{33,34}. De acordo com a diretriz da ESC sobre doenças arteriais periféricas, os betabloqueadores não são contraindicados em pacientes com doença arterial obstrutiva periférica (DAOP) e devem ser considerados naqueles com DAC (evidência nível IIa B)³⁵. Os agentes normalmente mais usados para o tratamento de DAC são os betabloqueadores cardiosseletivos sem atividade simpatomimética intrínseca (ISA)⁵⁶.

3.6 Angina Pectoris Estável

O uso de betabloqueadores em pacientes com DAC demonstrou melhorar os parâmetros do exercício de forma significativa, como o tempo até o início da depressão do segmento ST e angina, o tempo total de exercício e a carga de trabalho total. Eles também podem reduzir episódios isquêmicos sintomáticos e assintomáticos durante as atividades diárias⁵⁷⁻⁵⁹.

Em pacientes com angina estável sem IM prévio, os betabloqueadores são normalmente administrados para o alívio dos sintomas de angina e a redução da carga isquêmica. Não há evidências disponíveis de ECRs para apoiar o benefício de mortalidade com betabloqueadores em pacientes com angina de peito estável sem IM^{60,61}. Uma meta-análise de ensaios relevantes com betabloqueadores em pacientes com angina estável não encontrou um impacto significativo dos betabloqueadores na mortalidade em geral, mas sugeriu uma tendência de melhorar das taxas de sobrevivência com o uso de betabloqueadores cardiosseletivos⁶².

3.7 Infarto do miocárdio

Nos primeiros grandes RCTs controlados por placebo em IM – incluindo o Beta Blocker Heart Attack Trial (BHAT); o Norwegian Multicenter Study Group Trial; e o Göteborg Trial –, a administração de betabloqueadores em pacientes após um IM recente reduziu a mortalidade total em 25% a 35%⁶³⁻⁶⁵. Na primeira semana após o IM, o atenolol reduziu a mortalidade em cerca de 15% em comparação com o placebo no ensaio First International

Study of Infarct Survival (ISIS-1). A mortalidade vascular geral também foi bem menor – de aproximadamente 12% – no grupo atenolol após um ano⁶⁶.

Dados de uma meta-análise – que avaliou 22 RCTs de longo prazo em IM – confirmou os benefícios nos índices de sobrevivência com a administração de betabloqueadores, registrando uma redução relativa de 23% na mortalidade⁶⁷. Dados de meta-análises de RCTs encontraram uma redução de mortalidade de cerca de 8% a 13% com a administração de betabloqueador intravenoso dentro de 24 horas do IM agudo^{54,68}.

Os betabloqueadores parecem ter um efeito protetor para a recorrência de eventos isquêmicos. A análise post hoc do estudo Clopidogrel for High Atherothrombotic Risk and Ischemic Stabilization, Management, and Avoidance (CHARISMA) encontrou um risco menor de infarto recorrente em pacientes com IM prévio submetidos à terapia com betabloqueadores⁶⁰. A administração intravenosa precoce de betabloqueadores pode proteger ainda mais contra eventos isquêmicos recorrentes, enquanto o uso precoce em comparação ao uso tardio de metoprolol foi associado à diminuição da incidência de reinfarto e eventos isquêmicos recorrentes, embora não tenha melhorado a função ventricular ou as taxas de mortalidade⁶⁹.

O estudo Clopidogrel and Metoprolol in Myocardial Infarction Trial (COMMIT)⁷⁰ – que analisou a terapia intravenosa precoce e subsequente a terapia oral com metoprolol em 45.852 pacientes com IM – observou que o uso precoce de betabloqueadores reduziu o risco de reinfarto e fibrilação ventricular. Uma meta-análise recente de 16 ECRs, com uso precoce de betabloqueadores intravenosos, também identificou uma redução significativa do risco de reinfarto do miocárdio⁶⁸.

Embora os resultados do estudo COMMIT tenham confirmado um risco reduzido de reinfarto e FA, eles também sugeriram um risco elevado de choque cardiogênico com o uso de betabloqueadores. O excesso de risco de choque foi observado principalmente nas primeiras 24 h e foi considerado alto em pacientes com cerca de 70 anos de idade, naqueles com pressão arterial sistólica <120 mmHg, aqueles com frequência cardíaca >110 batimentos por minuto e aqueles na classe III de Killip⁷⁰.

Uma meta-análise de 16 estudos com administração precoce de betabloqueadores não confirmou os achados acima mencionados, sem registrar aumento no risco de choque cardiogênico. No entanto, é razoável ter cautela ao iniciar a terapia com betabloqueadores para tratar pacientes de alto risco após um IM e aqueles com maior risco de desenvolver choque cardiogênico⁶⁸.

3.8 Doença arterial coronariana e insuficiência cardíaca

Os agentes betabloqueadores têm efeitos benéficos consideráveis em pacientes com ICFer após um IM agudo. No estudo CAPRICORN, o carvedilol reduziu substancialmente o risco de mortalidade por todas as causas e cardiovascular e a recorrência de IM não fatal em comparação ao grupo placebo⁷¹. Uma subanálise do estudo SENIORS encontrou uma

redução semelhante de 32% no risco de eventos isquêmicos em pacientes com IC e DAC tratados com nebivolol após um período de dois anos de acompanhamento⁷². Os pesquisadores do Multicenter Unsustained Tachycardia Trial (MUSTT)⁷³ também relataram uma redução semelhante no risco de mortalidade em cinco anos, com o uso de betabloqueadores em pacientes com DAC e ICFeR.

Pacientes com ICFeR após IM também podem se beneficiar de betabloqueadores orais. Uma meta-análise de sete estudos observacionais identificou uma redução na mortalidade por todas as causas em pacientes submetidos à terapia com betabloqueadores orais após IM tratados com intervenção coronária percutânea (ICP)⁷⁴.

3.9 Fibrilação atrial

Os fatores de risco mais comuns para o desenvolvimento de FA são hipertensão, doença valvular, cardiomiopatia isquêmica, diabetes mellitus (DM) e doença da tireoide, com a maioria dos pacientes apresentando uma ou mais dessas condições⁷⁵. Os agentes antagonizadores dos receptores beta-adrenérgicos – também conhecidos como antiarrítmicos de classe II – são capazes de reduzir a atividade simpática no coração e prolongar o tempo de condução nodal atrioventricular e a refratariedade. Essas ações resultam em uma diminuição da frequência ventricular em pacientes com FA e na capacidade de prevenir a sua recorrência⁷⁶.

Diretrizes da ESC e da AHA recomendam que o tratamento de pacientes com FA vise atingir o controle agudo da frequência e regular a frequência ventricular inadequada ou o ritmo irregular, pois podem causar sofrimento hemodinâmico grave (evidência de nível IA). O uso intravenoso de betabloqueadores tem o objetivo de diminuir a frequência cardíaca ventricular na FA aguda em pacientes estáveis sem pré-excitação (evidência de nível IA–B). A terapia oral com betabloqueadores, por sua vez, está entre as medidas recomendadas para reduzir a resposta ventricular em pacientes com FA paroxística, persistente ou permanente (evidência de nível IA–B). Os betabloqueadores também são indicados para prevenir FA recorrente na cardiomiopatia hipertrófica e controlar a frequência ventricular na IC, na SCA e em pacientes com hipertireoidismo^{77,78}.

3.9.1 Controle de taxa

Dados do estudo The Atrial Fibrillation Follow-up Investigation of Rhythm Management (AFFIRM)⁷⁹ confirmaram que os betabloqueadores são os medicamentos mais eficazes para o controle da frequência cardíaca em pacientes com FA e para o controle geral da frequência cardíaca, alcançado em 70% dos pacientes que receberam um betabloqueador em comparação com o início do tratamento com um BCC ou digoxina. O controle da frequência cardíaca foi considerado alcançado quando a frequência cardíaca média em repouso foi ≤ 80 batimentos por minuto e permaneceu ≤ 100 por 24 h de

monitoramento ou não atingiu 110 batimentos por minuto após 6 min de caminhada.

Um estudo não intervencionista de pacientes com FA também descobriu que o risco de mortalidade era menor para pacientes que recebiam tratamento de controle de taxa com betabloqueadores, em relação ao grupo de controle, que não recebeu nenhum medicamento de controle de taxa⁸⁰.

Vários ensaios demonstraram vários benefícios – como frequência cardíaca moderada e controle da frequência com tratamento com betabloqueadores – em pacientes com IC e FA. Porém, o papel desses medicamentos tem sido debatido na IC e FA concomitantes, após os resultados de uma meta-análise do Beta-Blockers in Heart Failure Collaborative Group⁸¹, não demonstraram redução da mortalidade nessa população.

O estudo Beta-Blocker Evaluation in Survival Trial (BEST)⁸², que avaliou o bucindolol, concluiu que, em pacientes com IC, FE e FA reduzidas, aqueles que receberam terapia com betabloqueadores tiveram maior probabilidade de atingir uma frequência cardíaca em repouso ≤ 80 batimentos por minuto. Em todos os pacientes (com ou sem FA), uma frequência cardíaca em repouso ≤ 80 batimentos por minuto foi correlacionada com um risco reduzido de mortalidade cardiovascular e hospitalização cardiovascular.

No subestudo Atrial Fibrillation and Congestive Heart Failure (AF-CHF)⁸³, o uso de betabloqueadores também foi associado a uma mortalidade por todas as causas bem inferior em pacientes com IC e FA, embora nenhum efeito tenha sido observado na taxa de hospitalização, enquanto em pacientes com ICFer do estudo Swedish Heart Failure Registry⁸⁴, o uso de betabloqueadores teve uma relação direta com a redução da mortalidade por todas as causas em pacientes com ou sem FA. Uma frequência cardíaca de repouso mais elevada foi associada ao aumento da mortalidade no ritmo sinusal e também na FA em pacientes quando a frequência cardíaca excedeu >100 batimentos por minuto.

A análise multivariada dos dados do CIBIS-II, por sua vez, também observou uma diminuição significativa da frequência cardíaca com bisoprolol, em comparação com placebo, além de um benefício crescente na mortalidade em pacientes com ritmo sinusal com frequências cardíacas basais mais baixas e maiores reduções na frequência cardíaca durante o acompanhamento. Porém, nenhum benefício na mortalidade foi encontrado em pacientes com FA⁸⁵. Resultados semelhantes foram registrados na meta-análise de 10 RCTs pelo Beta-Blockers in Heart Failure Collaborative Group, que identificou uma redução significativa na mortalidade por todas as causas em pacientes com ritmo sinusal, mas não em pacientes com FA⁸⁶.

3.9.2 Prevenção da fibrilação atrial recorrente

Outro objetivo do uso de betabloqueadores é prevenir a recorrência de FA. Após 6 meses de acompanhamento, o uso de metoprolol demonstrou diminuir significativamente a recorrência de FA, em relação ao placebo, em

pacientes inscritos após cardioversão de FA persistente. Naqueles que tiveram uma recaída, a frequência cardíaca foi bem inferior no grupo do metoprolol⁸⁷.

Na análise post hoc do estudo MERIT-HF, o uso de betabloqueadores em pacientes com IC reduziu o risco de FA de início recente em comparação com o grupo placebo⁸⁸. A meta-análise de sete ensaios de IC também descobriu que os betabloqueadores tem potencial para diminuir a ocorrência de FA, com uma redução do RR de 27%⁸⁹. Em relação à sobrevivência, os dados do estudo COMET indicaram que a FA de início recente é um preditor independente de mortalidade por todas as causas a longo prazo em pacientes com IC⁹⁰. Em pacientes após IM com disfunção ventricular esquerda, o uso de betabloqueadores reduziu substancialmente a incidência de FA ou flutter, sendo o risco correspondente de taquiarritmia ventricular ainda menor⁹¹.

Os betabloqueadores também previnem de forma eficaz a FA pós-operatória, a complicação mais comum da cirurgia cardíaca. Meta-análises robustas de RCTs encontraram uma redução do risco de FA após cirurgia cardíaca de 66% a 74% com betabloqueadores⁹²⁻⁹⁵. As vantagens do uso perioperatório de betabloqueadores em cirurgia não cardíaca não são tão evidentes. Revisões sistemáticas mostraram que, embora os betabloqueadores reduzam significativamente a ocorrência de FA, isquemia miocárdica e IM agudo, eles também podem incorrer em um aumento potencial na mortalidade por todas as causas e eventos cerebrovasculares^{96,97}.

3.9.3 Fibrilação atrial e hipertireoidismo

A fibrilação atrial é um achado comum em estados hipertireoidianos, sendo observada em 105 a 15% dos pacientes. Naqueles com tireotoxicose, o tratamento com betabloqueadores não apenas diminuiu a frequência cardíaca e a pressão arterial sistólica, mas também melhorou outros sintomas hiperadrenérgicos, como fraqueza muscular, tremor, grau de irritabilidade, labilidade emocional e intolerância ao exercício⁹⁸⁻¹⁰⁰.

5. BETABLOQUEADORES E DIABETES MELLITUS

5.1 Diabetes mellitus e na síndrome metabólica

Diabetes mellitus (DM) e obesidade são condições correlacionadas com DCV e associadas a um risco aumentado de desenvolvimento de eventos cardiovasculares importantes, incluindo DAC, acidente vascular cerebral e IC. O risco é ainda maior em pacientes com hipertensão concomitante. Tanto a síndrome metabólica quanto o DM são relacionados a alto estímulo adrenérgico e débito cardíaco, resultando em danos miocárdicos e vasculares. Consequentemente, o risco de mortalidade devido à doença cardíaca e doença cardíaca isquêmica (DCI) é duas a quatro vezes maior para pacientes com DM do que para aqueles sem a condição¹⁰¹⁻¹⁰³.

Apesar dos fatos e das orientações que os apoiam, ainda existe relutância em prescrever betabloqueadores em pacientes com quadros de DM e DCV, especialmente entre aqueles com a doença mais grave e de alto risco, que poderiam se beneficiar mais de uma terapêutica adequada^{104,105}.

Preocupações foram levantadas em relação ao uso de betabloqueadores na população diabética ou naqueles com risco aumentado de DM, decorrente de uma possível influência metabólica deteriorante de alguns desses agentes. Além disso, o risco de hipoglicemia prolongada foi hipotetizado como sendo maior com betabloqueadores não seletivos em pacientes administrados com insulina ou sulfonilureias. Porém, nenhuma diferença significativa foi encontrada no risco de hipoglicemia com betabloqueadores em uma coorte de 13.559 pacientes idosos com DM, em comparação com não usuários. Apenas uma tendência não significativa favorecendo betabloqueadores cardiosseletivos em relação aos não seletivos foi registrada^{101,106}.

As alterações metabólicas atribuíveis aos betabloqueadores podem incluir elevação dos níveis de açúcar no sangue e hemoglobina glicada (HbA1c), piora da sensibilidade à insulina e alterações nos níveis de triglicérides e lipoproteínas e parecem estar relacionadas ao bloqueio dos receptores beta2 e beta3. Embora os agentes não seletivos possam causar deterioração dos parâmetros metabólicos, essas perturbações são observadas em muito menor extensão com agentes beta1-seletivos (por exemplo, atenolol ou bisoprolol) e não podem ser observadas com agentes vasodilatadores, incluindo aqueles com atividade simpatomimética beta2 intrínseca, como o nebivolol ou que desencadeiam o bloqueio alfa, a exemplo do carvedilol^{101,107}.

De acordo com as diretrizes da ESH/ESC, todas as classes de agentes anti-hipertensivos são recomendadas e podem ser usadas em pacientes com hipertensão e DM (evidência nível IA). Naqueles com síndrome metabólica, agentes anti-hipertensivos que potencialmente melhoram ou pelo menos não pioram a sensibilidade à insulina – incluindo betabloqueadores vasodilatadores – devem ser considerados (evidência nível IIa C)¹⁰⁷.

As diretrizes da ESC, por sua vez, não contraindicam o uso de betabloqueadores para hipertensão em pacientes com DAOP e DM, com base na descoberta de que os betabloqueadores não afetam adversamente a capacidade de caminhar ou os sintomas de claudicação intermitente em pacientes com DAOP leve a moderada. As evidências sobre o uso de vários medicamentos anti-hipertensivos na doença arterial periférica são geralmente escassas. Por isso, a consideração cuidadosa da terapia individual do paciente deve ser feita caso a caso^{35,107}.

As diretrizes da American Association of Clinical Endocrinologists (AACE) consideram os betabloqueadores menos atraentes para o tratamento de primeira linha da hipertensão em pacientes com DM (recomendação de grau A). O uso de betabloqueadores de terceira geração, que causam

vasodilatação e aumento da sensibilidade à insulina, como nebivolol ou carvedilol, parece ser particularmente benéfico (recomendação de grau A)¹⁰⁸.

Em DM com IC sistólica, um betabloqueador é recomendado para reduzir a mortalidade e a hospitalização, segundo as diretrizes conjuntas ESC/EASD (evidência nível IA). Em DM com SCA, os betabloqueadores devem ser considerados, visando reduzir a mortalidade e a morbidade (evidência nível IIa B). Esses medicamentos também são recomendados tanto na IC quanto após IM agudo, para prevenir morte cardíaca súbita em pacientes com DM (evidência nível IA)¹⁰⁹.

5.2 Diabetes Mellitus e hipertensão

Embora o uso de betabloqueadores tenha sido associado a um risco aumentado de desenvolvimento de DM2, a influência dos efeitos metabólicos adversos parece ser muito menor naqueles com DM estabelecido e adequadamente tratado, em relação aos vários benefícios do controle da pressão arterial naqueles com hipertensão concomitante¹⁰⁹⁻¹¹¹.

Um subestudo do UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) avaliou o impacto a longo prazo do controle da pressão arterial na hipertensão com DM. O uso de atenolol ou captopril reduziu o risco de complicações macrovasculares e microvasculares fatais (32%) e não fatais (24%) ao longo de nove anos de acompanhamento no grupo de controle rigoroso da pressão arterial – visando uma pressão arterial de <150/85 mmHg –, com eficácia semelhante entre os agentes avaliados^{111,112}.

Os resultados não apenas identificaram que os benefícios de mortalidade e morbidade de um bloqueador beta1-seletivo eram semelhantes aos de um inibidor da ECA em pacientes com DM, mas também que o controle rigoroso da pressão arterial pode ser mais importante do que o controle glicêmico na proteção desses pacientes contra doenças macrovasculares e microvasculares, além de possivelmente melhorar sua sobrevivência^{111,112}.

5.3 Diabetes mellitus e insuficiência cardíaca

Meta-análises dos principais ensaios de IC – Australia/New Zealand Heart Failure Research Collaborative Group, BEST, CAPRICORN, CIBIS-II, COPERNICUS, MERIT-HF, Multicenter Oral Carvedilol Heart Failure Assessment (MOCHA), Percutaneous Robotically Enhanced Coronary Intervention (PRECISE), US Carvedilol Trials – mostram um benefício de sobrevida semelhante e significativo com betabloqueadores, em relação com placebo em populações diabéticas e não diabéticas, variando de 16 a 28% e de 28 a 37%, respectivamente, com ICs de 95% sobrepostos de razões de risco por meio das análises¹¹³⁻¹¹⁵.

A redução relativa na mortalidade mostra uma tendência menos favorável para pacientes com DM em comparação com aqueles sem. Mas, como o risco absoluto de mortalidade é consideravelmente maior em pacientes com DM, o benefício absoluto de mortalidade deve ser igual ou até

maior para aqueles com DM¹¹³⁻¹¹⁵. As análises de subgrupos de ensaios individuais importantes sobre IC também mostram uma redução semelhante na hospitalização e melhoria dos sintomas em pessoas com e sem DM^{116,117}.

5.4 Diabetes mellitus e infarto do miocárdio

Em pacientes pós-IM com DM, os β -bloqueadores demonstraram reduzir o risco de infarto tardio, morte súbita e arritmias e melhorar a mortalidade de acordo com análises retrospectivas do estudo Metoprolol in Acute Myocardial Infarction (MIAMI) e do Göteborg Metoprolol Trial¹¹⁸. Dados de uma coorte multicêntrica de 2.024 pacientes indicaram que o uso de betabloqueadores é um preditor independente de sobrevida cardíaca de um ano após a alta hospitalar para pacientes pós-IM com DM. Pacientes com DM submetidos à terapia com betabloqueadores tiveram uma mortalidade de 10% em comparação com 23% daqueles que não receberam um betabloqueador¹¹⁹. Em uma análise retrospectiva de pacientes com DAC e DM não dependente de insulina do estudo Bezafibrate Intervention Study (BIP), aqueles que receberam terapia com betabloqueadores tiveram um risco de mortalidade reduzido após três anos de acompanhamento, do que aqueles sem medicação betabloqueadora¹²⁰.

Um grande estudo observacional incluindo 59.445 pacientes com DM registrou uma redução de mortalidade de 36%, dois anos após IM naqueles tratados com um betabloqueador. A redução da mortalidade em pacientes sem complicações foi de 40%. Embora o benefício relativo comparado com pacientes sem DM pareça ser um pouco menor, devido à alta taxa de mortalidade entre pacientes com DM após IM, considera-se que o benefício absoluto de sobrevida seja muito maior em pacientes com DM^{102,104}.

6. BETABLOQUEADORES NA DOENÇA PULMONAR OBSTRUTIVA CRÔNICA E ASMA BRÔNQUICA

Doenças cardiovasculares frequentemente coexistem com doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC). Porém, os betabloqueadores são subutilizados em pacientes com DPOC e DCV por medo de efeitos pulmonares adversos, especialmente na DPOC avançada^{121,122}. Os betabloqueadores são geralmente considerados contraindicados em pacientes com asma brônquica¹²³.

Devido ao mecanismo de feedback muito sensível do sistema adrenérgico, o uso crônico de betabloqueadores sensibiliza os receptores beta2 a uma estimulação adicional, aumentando a densidade do receptor nos tecidos-alvo. Consequentemente, os betabloqueadores podem até mesmo melhorar a eficácia dos agonistas beta2 durante uma exacerbação da doença reativa das vias aéreas, potencializando seus efeitos broncodilatadores. Esta é uma abordagem terapêutica contraintuitiva e ainda não foi amplamente investigada. O efeito beta2-bloqueador dos betabloqueadores cardiosseletivos é insignificante em doses terapêuticas. Portanto, não deve haver aumento no risco de broncoconstrição com seu uso¹²⁴.

Segundo as recomendações da Global Initiative for Chronic Obstructive Pulmonary Disease (GOLD), hipertensão, IC, DAC e FA devem ser tratadas de acordo com as diretrizes usuais, mesmo em pacientes com DPOC grave. Se os betabloqueadores forem indicados, um betabloqueador seletivo – ou seja, bisoprolol, metoprolol ou nebivolol – deve ser escolhido e bloqueadores não seletivos evitados, especialmente em doses mais altas¹²⁵. As diretrizes da ESC para IC também incentivam o uso de beta1-bloqueadores seletivos em IC com DPOC¹²⁶.

As recomendações da Global Initiative for Asthma (GINA), por sua vez, não incentivam o uso de betabloqueadores em pacientes com asma brônquica. Caso seja necessário, o tratamento deve ser iniciado sob supervisão médica rigorosa e as decisões tomadas caso a caso (evidência nível D). A asma não é uma contraindicação absoluta para betabloqueadores cardiosseletivos para eventos coronários agudos, mas uma avaliação cuidadosa do risco-benefício deve ser realizada (evidência de nível D)¹²⁷.

Uma revisão Cochrane de 29 ECRs sobre betabloqueadores cardiosseletivos, Salpeter et al¹²⁸ não encontraram efeitos respiratórios adversos em curto prazo em doenças reversíveis leves a moderadas das vias aéreas ou DPOC. Os betabloqueadores sem ISA mostraram até mesmo uma tendência não significativa para aumento da função respiratória após administração de beta2-agonistas em comparação com placebo. Em outra revisão Cochrane, dessa vez de 22 ECRs sobre betabloqueadores beta1-seletivos, os autores não identificaram efeitos adversos na função pulmonar ou nos sintomas respiratórios em comparação com o placebo na DPOC, mesmo em obstrução crônica grave das vias aéreas ou doença com um componente obstrutivo reversível¹²⁹.

Em estudo observacional multicêntrico prospectivo de fumantes atuais e antigos, Bhatt et al¹³⁰ concluíram que os betabloqueadores promoveram uma redução significativa nas exacerbações da DPOC, independentemente da gravidade da obstrução do fluxo de ar. O uso de outros medicamentos para DCV, como bloqueadores de canais de cálcio (BCCs) e inibidores da ECA ou bloqueadores de receptores da angiotensina II (BRAs), não reduziu o risco de exacerbação. Um estudo verificou que os betabloqueadores reduzem a mortalidade por todas as causas e as exacerbações da DPOC, quando adicionados à terapia estabelecida para DPOC. Nesse caso, os benefícios adicionais dos betabloqueadores foram independentes de outros medicamentos cardiovasculares e histórico de DCV evidente¹³¹.

Outros estudos observacionais encontraram um benefício de sobrevivência com o uso de betabloqueadores em pacientes com IC e/ou após IM. Em pacientes com IC e DPOC, o uso do bisoprolol beta1-seletivo reduziu a mortalidade (especialmente em doses mais altas), além da incidência de exacerbações de IC congestiva e DPOC^{132,133}.

REFERÊNCIAS

1. Kotecha D, Manzano L, Krum H, Rosano G, Holmes J, Altman DG, Collins PD, Packer M, Wikstrand J, Coats AJ, et al. Effect of age and sex on efficacy and tolerability of beta blockers in patients with heart failure with reduced ejection fraction: individual patient data meta-analysis. *BMJ*. 2016;353:i1855.
2. Barron AJ, Zaman N, Cole GD, Wensel R, Okonko DO, Francis DP. Systematic review of genuine versus spurious side-effects of beta-blockers in heart failure using placebo control: recommendations for patient information. *Int J Cardiol*. 2013;168(4):3572–9.
3. Hjalmarson A, Elmfeldt D, Herlitz J, Holmberg S, Malek I, Nyberg G, Ryden L, Swedberg K, Vedin A, Waagstein F, et al. Effect on mortality of metoprolol in acute myocardial infarction. A double-blind randomised trial. *Lancet*. 1981;2(8251):823–7.
4. Chen J, Radford MJ, Wang Y, Marciniak TA, Krumholz HM. Effectiveness of beta-blocker therapy after acute myocardial infarction in elderly patients with chronic obstructive pulmonary disease or asthma. *J Am Coll Cardiol*. 2001;37(7):1950–6.
5. O’Gara PT, Kushner FG, Ascheim DD, Casey DE Jr, Chung MK, de Lemos JA, Ettinger SM, Fang JC, Fesmire FM, Franklin BA, et al. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of ST-elevation myocardial infarction: executive summary: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation*. 2013;127(4):529–55.
6. Bangalore S, Makani H, Radford M, Thakur K, Toklu B, Katz SD, DiNicolantonio JJ, Devereaux PJ, Alexander KP, Wetterslev J, et al. Clinical outcomes with beta-blockers for myocardial infarction: a meta-analysis of randomized trials. *Am J Med*. 2014;127(10):939–53.
7. Kotecha D, Holmes J, Krum H, Altman DG, Manzano L, Cleland JG, Lip GY, Coats AJ, Andersson B, Kirchhof P, et al. Efficacy of beta blockers in patients with heart failure plus atrial fibrillation: an individual-patient data metaanalysis. *Lancet*. 2014;384(9961):2235–43.
8. Bouri S, Shun-Shin MJ, Cole GD, Mayet J, Francis DP. Meta-analysis of secure randomised controlled trials of beta-blockade to prevent perioperative death in non-cardiac surgery. *Heart*. 2014;100(6):456–64.
9. National Institute for Health and Care Excellence: The clinical management of primary hypertension in adults: clinical guideline 127. 2011.

10. Williams B, Mancia G, Spiering W, Agabiti Rosei E, Azizi M, Burnier M, Clement DL, Coca A, de Simone G, Dominiczak A, et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *Eur Heart J*. 2018; 39(33):3021–104.
11. Lee DS, Tu JV, Juurlink DN, Alter DA, Ko DT, Austin PC, Chong A, Stukel TA, Levy D, Laupacis A. Risk-treatment mismatch in the pharmacotherapy of heart failure. *JAMA*. 2005;294(10):1240–7.
12. Soumerai SB, McLaughlin TJ, Spiegelman D, Hertzmark E, Thibault G, Goldman L. Adverse outcomes of underuse of beta-blockers in elderly survivors of acute myocardial infarction. *JAMA*. 1997;277(2):115–21.
13. Fares H, Lavie CJ, Ventura HO. Vasodilating versus first-generation beta-blockers for cardiovascular protection. *Postgrad Med*. 2012; 124(2): 7–15.
14. Frishman WH, Saunders E. Beta-adrenergic blockers. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2011; 13(9): 649-53.
15. Mason RP, Giles TD, Sowers JR. Evolving mechanisms of action of beta blockers: focus on nebivolol. *J Cardiovasc Pharmacol*. 2009; 54(2): 123- 8.
16. Wiysonge CS, Bradley HA, Volmink J, et al. Betablockers for hypertension. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012; (8): CD002003.
17. Walker MJ. The major impacts of James Black's drug discoveries on medicine and pharmacology. *Trends Pharmacol Sci*. 2011; 32(4): 183-8.
18. Webb AJ, Fischer U, Rothwell PM. Effects of bblocker selectivity on blood pressure variability and stroke: a systematic review. *Neurology*. 2011; 77(8): 731-7.
19. Vanhoutte PM, Gao Y. Beta blockers, nitric oxide, and cardiovascular disease. *Curr Opin Pharmacol*. 2013; 13(2): 265-73.
20. Bradley HA, Wiysonge CS, Volmink JA, Mayosi BM, Opie LH. How strong is the evidence for use of betablockers as first-line therapy for hypertension? Systematic review and meta-analysis. *J Hypertens*. 2006; 24(11): 2131-41.
21. Poirier L, Tobe S. Contemporary use of beta-blockers: clinical relevance of subclassification. *Canadian Journal of Cardiology*. 2014; 30(5): S9-S15.
22. Dezsi CA, Szentes V. The real role of beta-blockers in daily cardiovascular therapy. *Am J Cardiovasc Drugs*. 2017; 17(5): 361–373.

23. DiNicolantonio J, Fares H, Niazi A, et al. β -Blockers in hypertension, diabetes, heart failure and acute myocardial infarction: a review of the literature. *Open Heart*. 2015; 2(1): e000230.
24. Manrique C, Giles TD, Ferdinand KC, Sowers JR. Realities of newer. Beta-blockers for the management of hypertension. *J Clin Hypertens*. 2009; 11(7): 369-75.
25. Bui AL, Horwich TB, Fonarow GC, et al. Epidemiology and risk profile of heart failure. *Nat Rev Cardiol*. 2011;8(1):30–41.
26. Gheorghiade M, Colucci WS, Swedberg K. b-Blockers in chronic heart failure. *Circulation*. 2003;107:1570–5.
27. Wilcox CS, Tisher CC. Handbook of nephrology and hypertension. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2008.
28. Chatterjee S, Biondi-Zoccai G, Abbate A, et al. Benefits of b blockers in patients with heart failure and reduced ejection fraction: network meta-analysis. *BMJ*. 2013;346:f55.
29. Doughty RN, MacMahon S, Sharpe N, et al. Beta-blockers in heart failure: promising or proved? *J Am Coll Cardiol*. 1994;23(3):814–21.
30. Lechat P, Packer M, Chalon S, et al. Beta-blockers in heart failure: meta-analysis of randomized trials. *Circulation*. 1998;98:1184–91.
31. Marazzi G, Volterrani M, Caminiti G, et al. Comparative long term effects of nebivolol and carvedilol in hypertensive heart failure patients. *J Cardiac Fail*. 2011;17(9):703–9.
32. Nodari S, Metra M, Dei Cas L. b-Blocker treatment of patients with diastolic heart failure and arterial hypertension. A prospective, randomized, comparison of the long-term effects of atenolol vs. nebivolol. *Eur J Heart Fail*. 2003;5:621–7.
33. McMurray JJ, Adamopoulos S, Anker SD, et al. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012: the Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J*. 2012;33(14): 1787–847.
34. Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, 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. *Circulation*. 2013;128(16):e240–327.

35. Tendera M, Aboyans V, Bartelink ML, et al. ESC Guidelines on the diagnosis and treatment of peripheral artery diseases: document covering atherosclerotic disease of extracranial carotid and vertebral, mesenteric, renal, upper and lower extremity arteries: the Task Force on the Diagnosis and Treatment of Peripheral Artery Diseases of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2011;32(22):2851–906.

36. CIBIS-II Investigators and Committees. The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II (CIBIS-II): a randomised trial. *Lancet*. 1999;353(9146):9–13.

37. Packer M, Fowler MB, Roecker EB, et al. Effect of carvedilol on the morbidity of patients with severe chronic heart failure. Results of the carvedilol prospective randomized cumulative survival (COPERNICUS) study. *Circulation*. 2002;106:2194–9.

38. Doughty RN, Rodgers A, Sharpe N, et al. Effects of beta-blocker therapy on mortality in patients with heart failure. A systematic overview of randomized controlled trials. *Eur Heart J*. 1997;18:560–5.

39. Heidenrich PA, Lee TT, Massie BM. Effect of beta-blockade on mortality in patients with heart failure: a meta-analysis of randomized clinical trials. *J Am Coll Cardiol*. 1997;30:27–34.

40. Poole-Wilson PA, Swedberg K, Cleland JGF, et al. Comparison of carvedilol and metoprolol on clinical outcomes in patients with chronic heart failure in the Carvedilol Or Metoprolol European Trial (COMET): randomised controlled trial. *Lancet*. 2003;362:7–13.

41. Lin TY, Chen CY, Huang YB. Evaluating the effectiveness of different beta-adrenoceptor blockers in heart failure patients. *Int J Cardiol*. 2017;230:378–83.

42. Bristow MR, Gilbert EM, Abraham WT, et al. Carvedilol produces dose-related improvements in left ventricular function and survival in subjects with chronic heart failure. *Circulation*. 1996;94:2807–16.

43. Hori M, Sasayama S, Kitabatake A, et al. Low-dose carvedilol improves left ventricular function and reduces cardiovascular hospitalization in Japanese patients with chronic heart failure: the Multicenter Carvedilol Heart Failure Dose Assessment (MUCHA) trial. *Am Heart J*. 2004;147(2):324–30.

44. Bohm M, Link A, Cai D, et al. Beneficial association of bblocker therapy on recovery from severe acute heart failure treatment: data from the Survival of Patients With Acute Heart Failure in Need of Intravenous Inotropic Support trial. *Crit Care Med*. 2011;39(5):940–4.
45. Turner RM, Pirmohamed M. Cardiovascular pharmacogenomics: expectations and practical benefits. *Clin Pharmacol Ther*. 2014;95(3):281–93.
46. Yamamoto K, Origasa H, Hori M, et al. Effects of carvedilol on heart failure with preserved ejection fraction: the Japanese Diastolic Heart Failure Study (J-DHF). *Eur J Heart Fail*. 2013;15(1):110–8.
47. van Veldhuisen DJ, Cohen-Solal A, Bohm M, et al. Betablockade with nebivolol in elderly heart failure patients with impaired and preserved left ventricular ejection fraction: data from SENIORS (Study of Effects of Nebivolol Intervention on Outcomes and Rehospitalization in Seniors With Heart Failure). *J Am Coll Cardiol*. 2009;53:2150–8.
48. Bavishi C, Chatterjee S, Ather S, et al. Beta-blockers in heart failure with preserved ejection fraction: a meta-analysis. *Heart Fail Rev*. 2015;20:193–201.
49. Liu F, Chen Y, Feng X, et al. Effects of beta-blockers on heart failure with preserved ejection fraction: a meta-analysis. *PLoS One*. 2014;9(3):e90555.
50. Badve SV, Roberts MA, Hawley CM, et al. Effects of betaadrenergic antagonists in patients with chronic kidney disease. A systematic review and meta-analysis. *J Am Coll Cardiol*. 2011;58:1152–61.
51. Wali RK, Iyengar M, Beck GJ, et al. Efficacy and safety of carvedilol in treatment of heart failure with chronic kidney disease a meta-analysis of randomized trials. *Circ Heart Fail*. 2011;4:18–26.
52. Castagno D, Jhund PS, McMurray JJ, et al. Improved survival with bisoprolol in patients with heart failure and renal impairment: an analysis of the cardiac insufficiency bisoprolol study II (CIBIS-II) trial. *Eur J Heart Fail*. 2010;12:607–16.
53. Barsness GW, Holmes DR Jr, editors. *Coronary Artery Disease: New Approaches without Traditional Revascularization*. London: Springer; 2011.
54. Held PH, Yusuf S. Effects of beta-blockers and calcium channel blockers in acute myocardial infarction. *Eur Heart J*. 1993;14 Suppl F:18–25.
55. Rosendorff C, Lackland DT, Allison M, et al. Treatment of hypertension in patients with coronary artery disease. A scientific statement from the

American Heart Association, American College of Cardiology, and American Society of Hypertension. *Hypertension*. 2015;65:1372–407.

56. Montalescot G, Sechtem U, Achenbach S, 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(38):2949–3003.

57. de Vries RJ, van den Heuvel AF, Lok DJ, et al. Nifedipine gastrointestinal therapeutic system versus atenolol in stable angina pectoris. The Netherlands Working Group on Cardiovascular Research (WCN). *Int J Cardiol*. 1996;57:143–50.

58. Fox KM, Mulcahy D, Findlay I, et al. The Total Ischaemic Burden European Trial (TIBET). Effects of atenolol, nifedipine SR and their combination on the exercise test and the total ischaemic burden in 608 patients with stable angina. The TIBET Study Group. *Eur Heart J*. 1996;17:96–103.

59. van de Ven LL, Vermeulen A, Tans JG, et al. Which drug to choose for stable angina pectoris: a comparative study between bisoprolol and nitrates. *Int J Cardiol*. 1995;47:217–23.

60. Bangalore S, Bhatt DL, Steg PG, et al. b-Blockers and cardiovascular events in patients with and without myocardial infarction. Post hoc analysis from the CHARISMA Trial. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2014;7:872–81.

61. Husted SE, Ohman EM. Pharmacological and emerging therapies in the treatment of chronic angina. *Lancet*. 2015;386: 691–701.

62. Huang HL, Fox KA. The impact of beta-blockers on mortality in stable angina: a meta-analysis. *Scott Med J*. 2012;57(2):69–75.

63. b-Blocker Heart Attack Trial Research Group. A randomized trial of propranolol in patients with acute myocardial infarction, I: mortality results. *JAMA*. 1982;247:1707–14.

64. Hjalmarson A, Herlitz J, Holmberg S, et al. The Goteborg metoprolol trial. Effects on mortality and morbidity in acute myocardial infarction. *Circulation*. 1983;67(6 Pt 2):126–32.

65. The Norwegian Multicenter Study Group. Timolol-induced reduction in mortality and reinfarction in patients surviving acute myocardial infarction. *N Engl J Med*. 1981;304:801–7.

66. First International Study of Infarct Survival Collaborative Group. Randomised trial of intravenous atenolol among 16 027 cases of suspected acute myocardial infarction: ISIS-1. *Lancet*. 1986;2(8498):57–66.
67. Yusuf S, Peto R, Lewis J, et al. Beta blockade during and after myocardial infarction: an overview of the randomized trials. *Prog Cardiovasc Dis*. 1985;27(5):335–71.
68. Chatterjee S, Chaudhuri D, Vedanthan R, et al. Early intravenous beta-blockers in patients with acute coronary syndrome— a meta-analysis of randomized trials. *Int J Cardiol*. 2013;168(2):915–21.
69. Roberts R, Rogers WJ, Mueller HS, et al. Immediate versus deferred beta-blockade following thrombolytic therapy in patients with acute myocardial infarction. Results of the Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) II-B Study. *Circulation*. 1991;83(2):422–37.
70. Chen ZM, Pan HC, Chen YP, et al. Early intravenous then oral metoprolol in 45 852 patients with acute myocardial infarction: randomised placebo controlled trial. *Lancet*. 2005;366:1622–32.
71. Dargie HJ, et al. Effect of carvedilol on outcome after myocardial infarction in patients with left-ventricular dysfunction: the CAPRICORN randomised trial. *Lancet*. 2001;357: 1385–90.
72. Ambrosio G, Flather MD, Bohm M, et al. b-Blockade with nebivolol for prevention of acute ischaemic events in elderly patients with heart failure. *Heart*. 2011;97:209–14.
73. Ellison KE, Hafley GE, Hickey K, et al. Effect of b-blocking therapy on outcome in the Multicenter UnSustained Tachycardia Trial (MUSTT). *Circulation*. 2002;106:2694–9.
74. Misumida N, Harjai K, Kernis S, et al. Does oral beta-blocker therapy improve long-term survival in ST-segment elevation myocardial infarction with preserved systolic function? A metaanalysis. *J Cardiovasc Pharmacol Ther*. 2016;21(3):280–5.
75. Schoonderwoerd BA, Smit MD, Pen L, et al. New risk factors for atrial fibrillation: causes of 'not-so-lone atrial fibrillation'. *Europace*. 2008;10(6):668–73.
76. Gussak I, Antzelevitch C, Wilde AAM, et al., editors. *Electrical diseases of the heart: genetics, mechanisms, treatment, prevention*. London: Springer; 2013.

77. Camm AJ, Lip GY, De Caterina R, et al. Guidelines for the management of atrial fibrillation. The Task Force for the Management of Atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2010;31:2369–429.
78. January CT, Wann LS, Alpert JS, et al. 2014 AHA/ACC/HRS guideline for the management of patients with atrial fibrillation: executive summary: a report of the American College of Cardiology/ American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society. *Circulation*. 2014;130(23):2071–104.
79. Olshansky B, Rosenfeld LE, Warner AL, et al. The atrial fibrillation follow-up investigation of rhythm management (AFFIRM) study. Approaches to control rate in atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol*. 2004;43(7):1201–8.
80. Chao T, Liu C, Tuan C, et al. Rate-control treatment and mortality in atrial fibrillation. *Circulation*. 2015;132:1604–12.
81. Piccini JP, Allen LA. Heart failure complicated by atrial fibrillation. Don't bury the beta-blockers just yet. *JACC Heart Fail*. 2017.
82. Kao DP, Davis G, Aleong R, et al. Effect of bucindolol on heart failure outcomes and heart rate response in patients with reduced ejection fraction heart failure and atrial fibrillation. *Eur J Heart Fail*. 2013;15:324–33.
83. Cadrin-Tourigny J, Shohoudi A, Roy D, et al. Decreased mortality with beta-blockers in patients with heart failure and coexisting atrial fibrillation: an AF-CHF substudy. *JACC Heart Fail*. 2017.
84. Li SJ, Sartipy U, Lund LH, et al. Prognostic significance of resting heart rate and use of b-blockers in atrial fibrillation and sinus rhythm in patients with heart failure and reduced ejection fraction. Findings from the Swedish Heart Failure Registry. *Circ Heart Fail*. 2015;8(5):871–9.
85. Lechat P, Hulot JS, Escolano S, et al. Heart rate and cardiac rhythm relationships with bisoprolol benefit in chronic heart failure in CIBIS II Trial. *Circulation*. 2001;103(10):1428–33.
86. Kotecha D, Holmes J, Krum H, et al. Efficacy of b blockers in patients with heart failure plus atrial fibrillation: an individual patient data meta-analysis. *Lancet*. 2014;384:2235–43.
87. Kuhlkamp V, Schirdewan A, Stangl K, et al. Use of metoprolol CR/XL to maintain sinus rhythm after conversion from persistent atrial fibrillation. A randomized, double-blind, placebo-controlled study. *J Am Coll Cardiol*. 2000;36(1):139–46.

88. van Veldhuisen DJ, Aass H, El Allaf D, et al. Presence and development of atrial fibrillation in chronic heart failure: experiences from the MERIT-HF Study. *Eur J Heart Fail.* 2006;8(5):539–46.
89. Nasr IA, Bouzamondo A, Hulot JS, et al. Prevention of atrial fibrillation onset by beta-blocker treatment in heart failure: a meta-analysis. *Eur Heart J.* 2007;28(4):457–62.
90. Swedberg K, Olsson LG, Charlesworth A, et al. Prognostic relevance of atrial fibrillation in patients with chronic heart failure on long-term treatment with beta-blockers: results from COMET. *Eur Heart J.* 2005;26(13):1303–8.
91. McMurray J, Køber L, Robertson M, et al. Antiarrhythmic effect of carvedilol after acute myocardial infarction: results of the Carvedilol Post-Infarct Survival Control in Left Ventricular Dysfunction (CAPRICORN) trial. *J Am Coll Cardiol.* 2005;45(4):525–30.
92. Arsenault KA, Yusuf AM, Crystal E, et al. Interventions for preventing post-operative atrial fibrillation in patients undergoing heart surgery (review). *Cochrane Database Syst Rev.* 2013;1:003611.
93. Burgess DC, Kilborn MJ, Keech AC, et al. Interventions for prevention of post-operative atrial fibrillation and its complications after cardiac surgery: a meta-analysis. *Eur Heart J.* 2006;27(23):2846–57.
94. Sakamoto A, Hamasaki T, Kitakaze M, et al. Perioperative landiolol administration reduces atrial fibrillation after cardiac surgery: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Adv Ther.* 2014;31(4):440–50.
95. Wang HS, Wang ZW, Yin ZT, et al. Carvedilol for prevention of atrial fibrillation after cardiac surgery: a meta-analysis. *PLoS One.* 2014;9(4):e94005.
96. Blessberger H, Kammiller J, Domanovits H, et al. Perioperative beta-blockers for preventing surgery-related mortality and morbidity. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014;9:004476.
97. 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. *Circulation.* 2014;130(24):2246–64.

98. Bahn Chair RS, Burch HB, Cooper DS, et al. Hyperthyroidism and other causes of thyrotoxicosis: management guidelines of the American Thyroid Association and American Association of Clinical Endocrinologists. *Thyroid*. 2011;21(6):593–646.
99. Tagami T, Yambe Y, Tanaka T, et al. Short-term effects of badrenergic antagonists and methimazole in new-onset thyrotoxicosis caused by Graves' disease. *Intern Med*. 2012;51(17):2285–90.
100. Ventrella SM, Klein I. Beta-adrenergic receptor blocking drugs in the management of hyperthyroidism. *Endocrinologist*. 1994;4(5):391–9.
101. Cruickshank JM. Are we misunderstanding beta-blockers. *Int J Cardiol*. 2007;120(1):10–27.
102. Aubert R. Diabetes in America. DIANE Publishing, 2nd edition. NIH Publication No. 95-1468. National Institutes of Health, National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases; 1995.
103. Jacob S, Rett K, Henriksen EJ, et al. Antihypertensive therapy and insulin sensitivity: do we have to redefine the role of beta blocking agents? *Am J Hypertens*. 1998;11(10):1258–65.
104. Gottlieb S, McCarter RJ, Vogel RA, et al. Effect of betablockade on mortality among high-risk and low-risk patients after myocardial infarction. *N Engl J Med*. 1998;339(8):489–97.
105. Landray MJ, Toescu V, Kendall MJ, et al. The cardioprotective role of b-blockers in patients with diabetes mellitus. *J Clin Pharm Ther*. 2002;27(4):233–42.
106. Shorr RI, Ray WA, Daugherty JR, et al. Antihypertensives and the risk of serious hypoglycemia in older persons using insulin or sulfonylureas. *JAMA*. 1997;278(1):40–3.
107. Taylor J, et al. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension. *Eur Heart J*. 2013;34(28):2108–9.
108. Torre JJ, Bloomgarden ZT, Dickey RA, et al. American Association of Clinical Endocrinologists Medical guidelines for clinical practice for the diagnosis and treatment of hypertension. *Endocr Pract*. 2006;12(2):193–222.
109. Ryden L, Grant PJ, Anker SD, et al. ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD: the Task Force on diabetes, prediabetes, and cardiovascular diseases

of the European Society of Cardiology (ESC) and developed in collaboration with the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Eur Heart J*. 2013;34(39):3035–87.

110. Bangalore S, Parkar S, Grossman E, et al. A meta-analysis of 94,492 patients with hypertension treated with beta blockers to determine the risk of new-onset diabetes mellitus. *Am J Cardiol*. 2007;100(8):1254–62.

111. UK Prospective Diabetes Study Group. Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 38. *BMJ*. 1998;317(7160): 703–13.

112. UK Prospective Diabetes Study Group. Efficacy of atenolol and captopril in reducing risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 39. *BMJ*. 1998;317(7160):713–20.

113. Bell DS, Lukas MA, Holdbrook FK, et al. The effect of carvedilol on mortality risk in heart failure patients with diabetes: results of a meta-analysis. *Curr Med Res Opin*. 2006;22(2):287–96.

114. Haas SJ, Vos T, Gilbert RE, et al. Are beta-blockers as efficacious in patients with diabetes mellitus as in patients without diabetes mellitus who have chronic heart failure? A meta-analysis of large-scale clinical trials. *Am Heart J*. 2003;146(5): 848–53.

115. Shekelle PG, Rich MW, Morton SC, et al. Efficacy of angiotensin-converting enzyme inhibitors and beta-blockers in the management of left ventricular systolic dysfunction according to race, gender and diabetic status: a meta-analysis of major clinical trials. *J Am Coll Cardiol*. 2003;41(9):1529–38.

116. Deedwania PC, Giles TD, Klibaner M, et al. Efficacy, safety and tolerability of metoprolol CR/XL in patients with diabetes and chronic heart failure: experiences from MERIT-HF. *Am Heart J*. 2005;149(1):159–67.

117. Domanski M, Krause-Steinrauf H, Deedwania P, et al. The effect of diabetes on outcomes of patients with advanced heart failure in the BEST trial. *J Am Coll Cardiol*. 2003;42(5):914–22.

118. Malmberg K, Herlitz J, Hjalmarson A, et al. Effects of metoprolol on mortality and late infarction in diabetics with suspected acute myocardial infarction. Retrospective data from two large studies. *Eur Heart J*. 1989;10(5):423–8.

119. Kjekshus J, Gilpin E, Cali G, et al. Diabetic patients and betablockers after acute myocardial infarction. *Eur Heart J*. 1990;11:43–50.

120. Bezafibrate Intervention Study. Jonas M, Reicher-Reiss H, Boyko V, et al. Usefulness of betablocker therapy in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus and coronary artery disease. Bezafibrate Infarction Prevention (BIP) Study Group. *Am J Cardiol.* 1996;77(15):1273–7.
121. Salpeter SR, Ormiston TM, Salpeter EE. Cardioselective betablockers for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2005;4:CD003566.
122. Lipworth B, Skinner D, Devereux G, et al. Underuse of bblockers in heart failure and chronic obstructive pulmonary disease. *Heart.* 2016;102:1909–14.
123. Salpeter S, Ormiston T, Salpeter E. Cardioselective betablockers for reversible airway disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2002;4:CD002992.
124. Ormiston TM, Salpeter SR. Beta-blocker use in patients with congestive heart failure and concomitant obstructive airway disease: moving from myth to evidence-based practice. *Heart Fail Monit.* 2003;4(2):45–53.
125. Vestbo J, Hurd SS, Agustí AG, et al. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease: GOLD executive summary. *Am J Respir Crit Care Med.* 2013;187:347–65.
119. Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention; 2016. Disponível em: <http://www.ginasthma.org>
120. Bhatt SP, Wells JM, Kinney GL, et al. b-Blockers are associated with a reduction in COPD exacerbations. *Thorax.* 2016;71(1):8–14.
121. Short PM, Lipworth SIW, Elder DHJ, et al. Effect of b blockers in treatment of chronic obstructive pulmonary disease: a retrospective cohort study. *BMJ.* 2011;342:d2549.
122. Su VY, Chang Y, Hu Y, et al. Carvedilol, bisoprolol, and metoprolol use in patients with coexistent heart failure and chronic obstructive pulmonary disease. *Medicine (Baltimore).* 2016;95(5):e2427.
123. Kubota Y, Asai K, Furuse E, et al. Impact of b-blocker selectivity on long-term outcomes in congestive heart failure patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Int J COPD.* 2015;10:515–23.
124. Andell P, Erlinge D, Smith JG, et al. b-Blocker use and mortality in COPD patients after myocardial infarction: a Swedish nationwide observational study. *J Am Heart Assoc.* 2015;4:e001611.

125. Coiro S, Girerd N, Rossignol P, et al. Association of betablocker treatment with mortality following myocardial infarction in patients with chronic obstructive pulmonary disease and heart failure or left ventricular dysfunction: a propensity matched- cohort analysis from the High-Risk Myocardial Infarction Database Initiative. *Eur J Heart Fail.* 2017;19(2):271–9.
126. McMurray JJ, Adamopoulos S, Anker SD, et al. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012: the Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J.* 2012;33(14):1787–847.
127. Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention. Disponível em: <http://www.ginasthma.org>.
128. Salpeter S, Ormiston T, Salpeter E. Cardioselective betablockers for reversible airway disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2002;4:CD002992.
129. Salpeter SR, Ormiston TM, Salpeter EE. Cardioselective betablockers for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2005;4:CD003566.
130. Bhatt SP, Wells JM, Kinney GL, et al. b-Blockers are associated with a reduction in COPD exacerbations. *Thorax.* 2016;71(1):8–14.
131. Short PM, Lipworth SIW, Elder DHJ, et al. Effect of b blockers in treatment of chronic obstructive pulmonary disease: a retrospective cohort study. *BMJ.* 2011;342:d2549.
132. Su VY, Chang Y, Hu Y, et al. Carvedilol, bisoprolol, and metoprolol use in patients with coexistent heart failure and chronic obstructive pulmonary disease. *Medicine (Baltimore).* 2016;95(5):e2427.
133. Kubota Y, Asai K, Furuse E, et al. Impact of b-blocker selectivity on long-term outcomes in congestive heart failure patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Int J COPD.* 2015;10:515–23

CAPÍTULO 15

CUIDADOS CARDÍACOS NO IDOSO: DA PREVENÇÃO ÀS DECISÕES TERAPÊUTICAS COMPLEXAS

Marcos Paulo Alves Ribeiro

RESUMO

O manejo de doenças cardiovasculares (DCV) em idosos é um desafio crescente devido ao envelhecimento populacional e à alta prevalência de comorbidades nessa faixa etária. O envelhecimento está associado a alterações fisiológicas, como aumento da rigidez arterial, disfunção endotelial e maior predisposição a eventos cardiovasculares adversos. As principais DCVs em idosos incluem hipertensão arterial sistêmica, insuficiência cardíaca, doença arterial coronariana e fibrilação atrial, sendo que o diagnóstico e tratamento precisam ser adaptados à fragilidade e às condições clínicas individuais. O tratamento farmacológico deve considerar a resposta alterada aos medicamentos, a presença de polifarmácia e o risco de interações medicamentosas. Estatinas, betabloqueadores, inibidores da enzima conversora de angiotensina (IECA) e anticoagulantes são frequentemente prescritos, mas seu uso deve ser avaliado cuidadosamente. Em casos de fragilidade ou expectativa de vida reduzida, estratégias de desprescrição podem ser benéficas para evitar eventos adversos. Além do tratamento medicamentoso, intervenções não farmacológicas, como reabilitação cardíaca, controle de peso, cessação do tabagismo e atividade física adaptada, são fundamentais para melhorar a qualidade de vida e reduzir o risco de novas complicações. O acompanhamento multidisciplinar, envolvendo médicos, enfermeiros, fisioterapeutas e nutricionistas, é essencial para um cuidado integral e personalizado. A tomada de decisão no manejo das DCVs em idosos deve considerar os princípios da medicina geriátrica, priorizando a funcionalidade, a qualidade de vida e os objetivos do paciente. Estratégias individualizadas e baseadas em evidências são fundamentais para otimizar os desfechos clínicos e promover um envelhecimento saudável.

Palavras-chave: Doenças cardiovasculares. Idoso. Envelhecimento. Fragilidade. Polifarmácia

1. INTRODUÇÃO

A doença cardiovascular (DCV) é a doença mais frequentemente diagnosticada e a principal causa de morte em idosos. Com exceção de

alguns tipos, a maioria das DCVs em idosos é causada por uma combinação de alterações fisiológicas, decorrentes do processo de envelhecimento e de alterações patológicas relacionadas à exposição de longo prazo a fatores de risco cardiovascular. Normalmente, a população idosa manifesta síndrome geriátrica –um problema relacionado à idade, que corresponde ao envelhecimento geral dos órgãos, além de disfunção cardiovascular, cognitiva e física. A síndrome geriátrica é, muitas vezes, acompanhada por várias doenças crônicas. Por isso, o tratamento de pacientes idosos com DCV exige a formulação de estratégias individualizadas e centradas, baseadas na avaliação de vários fatores, como condição sistêmica geral, expectativa de vida, doenças comórbidas e a expectativa do paciente em relação ao tratamento.

2. ALTERAÇÕES CAUSADAS PELO ENVELHECIMENTO NO SISTEMA CARDIOVASCULAR

Células endoteliais normais e saudáveis nos vasos sanguíneos secretam óxido nítrico (NO), prostaciclina e bradicinina para manter um estado vasodilatador e inibir a formação de trombos. Quando as células endoteliais vasculares são comprometidas pela exposição prolongada a fatores de risco cardiovascular, a concentração de mediadores inflamatórios e a expressão de angiotensina II nos tecidos aumentam, aumentando a tendência à vasoconstrição, permeabilidade das células endoteliais, agregação plaquetária, adesão de leucócitos e produção de citocinas³.

Além disso, considera-se que o colesterol penetra no revestimento dos vasos sanguíneos. Fatores de risco cardiovascular, como diabetes e tabagismo, podem, portanto, estimular a formação de placas ateroscleróticas na parede arterial, também encontradas em DCVs, mesmo na juventude. Embora não seja possível ter um fator de risco cardiovascular específico, a exposição prolongada a altas concentrações de lipídeos, colesterol de lipoproteína de baixa densidade (LDL-C) >8 g/dL por ano ou mais, é suficiente para causar DCV por aterosclerose devido ao acúmulo de fatores de risco em idosos³.

Alterações relacionadas ao envelhecimento na média arterial incluem espessamento, diminuição das fibras elásticas e aumento da deposição de colágeno – que são degeneração medial e esclerose decorrentes da idade – resultando em aumento da rigidez arterial. Na maioria dos casos de disfunção das células endoteliais, os vasos sanguíneos tendem a se contrair, elevando, com isso, a pressão arterial sistólica e diastólica. A rigidez arterial, por sua vez, é uma das principais causas patológicas do aumento da pressão arterial sistólica. Em uma leitura da pressão arterial sistólica houve aumento de valor – de 50 para 60 –, causado por um aumento na rigidez arterial, enquanto a PA diastólica diminuiu conforme a rigidez arterial agravava⁴⁻⁶.

Uma alteração comum, observada durante o processo de envelhecimento, é a hipertrofia ventricular, que afeta principalmente o ventrículo esquerdo. Nessa fase, os cardiomiócitos diminuem em número

devido à necrose ou apoptose. Cada cardiomiócito, no entanto, se torna mais espesso, fibras de colágeno são depositadas e outras células não cardiomiócitos, como adipócitos, se infiltram ao redor dessas células, gerando hipertrofia ventricular. A quantidade absoluta de cardiomiócitos ventriculares diminui gradualmente com a idade, gerando contração reduzida dos ventrículos e possível insuficiência cardíaca^{7,8}.

A fração de ejeção (FE) do ventrículo esquerdo em repouso que se mantém, principalmente, na faixa normal pode ser diagnosticada como insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada (ICFEP). Na ICFEP, o envelhecimento concomitante do sistema de condução cardíaca prejudica a capacidade de aumentar fisiologicamente a frequência cardíaca sob demanda e, com isso, a disfunção do relaxamento ventricular prejudica o débito cardíaco suficiente. A insuficiência cardíaca pode, portanto, ocorrer durante o exercício, assim como nas atividades diárias normais. A ICFEP é observada em 40% a 80% dos idosos, sendo mais comum em mulheres^{7,8}.

Fibrose e calcificação são outras mudanças relacionadas à idade, que comprometem os folhetos da válvula aórtica. A válvula aórtica abre e fecha repetidamente cerca de 100 mil vezes diárias para bombear o sangue. Danos mecânicos minúsculos se acumulam ao longo do tempo, resultando em alterações degenerativas. Em um estágio inicial, a alteração é denominada esclerose. A estenose da válvula aórtica (EA), por sua vez, é a doença cardíaca valvular mais problemática em idosos⁹.

3. ALTERAÇÕES NO METABOLISMO DOS MEDICAMENTOS DECORRENTES DO ENVELHECIMENTO

Farmacocinética se refere à absorção, distribuição, metabolismo e excreção de medicamentos no corpo, enquanto a farmacodinâmica corresponde ao estudo dos efeitos fisiológicos e bioquímicos dos medicamentos no organismo. Alterações na farmacocinética e farmacodinâmica podem ocorrer com as mudanças fisiológicas causadas pelo envelhecimento. À medida que mais medicamentos são administrados, essas alterações podem se tornar mais complexas e resultar em aumento dos efeitos colaterais relacionados aos medicamentos^{10,11}.

Como a maioria dos medicamentos cardiovasculares é absorvida por difusão passiva, a quantidade total assimilada pelo trato digestivo permanece quase inalterada, apesar do envelhecimento gastrointestinal. Porém, a distribuição dos medicamentos no organismo é afetada. Alterações na composição corporal que podem alterar o volume de distribuição em pacientes idosos incluem uma diminuição na água corporal total e um aumento no teor de gordura. Como os medicamentos solúveis em água, como a digoxina, têm um volume de distribuição reduzido em idosos, a concentração sanguínea pode ser maior mesmo se a mesma quantidade do medicamento for administrada. Por outro lado, os medicamentos solúveis em gordura, como a amiodarona, têm uma distribuição de volume aumentada, elevando assim sua meia-vida¹¹.

A mudança mais importante na farmacocinética relacionada ao envelhecimento é a diminuição do metabolismo e excreção de medicamentos. Em geral, a taxa de filtração glomerular diminui 10% a cada 10 anos em homens e mulheres. Pacientes idosos com massa muscular reduzida podem ter níveis de creatinina sérica dentro da faixa normal, 0,8 a 1,3 mg/dL, mas uma função renal comprometida. Portanto, a taxa de filtração glomerular é calculada com base na fórmula de cálculo de Cockcroft-Gault que considera idade, sexo, peso e a dosagem de medicamentos excretados para os rins^{10,11}.

O metabolismo de medicamentos 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 de medicamentos nos hepatócitos é mantido em uma taxa estável. Mas, o metabolismo primário pelo citocromo P-450 é afetado quando o fluxo sanguíneo hepático diminui. Doenças concomitantes, uma situação em que o fluxo sanguíneo para o fígado é reduzido e medicamentos que afetam o metabolismo hepático são administrados simultaneamente, o metabolismo primário pode ser afetado e a meia-vida pode ser alterada. Porém, essa uma questão difícil de confirmar clinicamente^{10,11}.

Com a idade, sabe-se que a sensibilidade dos barorreceptores e receptores β diminui. A redução da sensibilidade dos barorreceptores em idosos aumenta a probabilidade de hipotensão ortostática, devido ao bloqueio da resposta compensatória quando bloqueadores de cálcio não di-hidropiridínicos são administrados. Esta é uma alteração relacionada à farmacodinâmica. Por isso, é importante começar com uma dose pequena e aumentar lentamente para evitar prescrever vários medicamentos ao mesmo tempo, familiarizar os idosos com as interações entre medicamentos e alimentos e verificar se há a ocorrência de efeitos colaterais^{12,13}.

4. ALTERAÇÕES NAS CONDIÇÕES SISTÊMICAS RELACIONADAS AO ENVELHECIMENTO

A deterioração atípica da saúde que ocorre com o acúmulo de vários distúrbios orgânicos, decorrentes do processo de envelhecimento, é conhecida como síndrome geriátrica. Um paciente idoso cuja queixa principal é resultado de uma síndrome geriátrica frequentemente apresentará sintomas que são difíceis de atribuir ao sistema orgânico que causou a doença inicial. Os sintomas da síndrome geriátrica incluem delírio, problemas de equilíbrio, incontinência urinária, tontura, distúrbios do sono e fragilidade.

Como esses sintomas não são específicos, uma avaliação geriátrica abrangente é necessária para o tratamento apropriado. Ela 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. Esse teste, portanto, é usado para avaliar pacientes idosos com sintomas atípicos, incluindo síndrome geriátrica, onde a

expressão dos sintomas é ambígua e a disfunção cognitiva é prejudicada. Por isso, é preciso dedicar tempo suficiente para entender as queixas apresentadas pelo paciente em um estado confortável¹⁴.

5. FRAGILIDADE

Na velhice, a reserva fisiológica de vários órgãos é reduzida e se torna vulnerável ao estresse geral. A diminuição da função corporal ocorre devido, principalmente, a interações negativas entre órgãos importantes, como o sistema musculoesquelético, o sistema imunológico e o sistema neuroendócrino. Sendo assim, a sarcopenia, por exemplo, é considerada uma causa importante para essa redução. A fragilidade é um sintoma importante da síndrome geriátrica e um fator prognóstico importante para DCV em idosos. Pacientes idosos são vulneráveis ao estresse geral e sua dependência de outros aumenta ao longo de suas vidas diárias. Quando a fragilidade piora, ocorre incapacidade irreversível, como resultado, a hospitalização aumenta, eles não podem voltar para casa e morrem enquanto permanecem em casas de repouso¹⁴.

Na população idosa, as DCVs e a fragilidade são comuns e coexistem. É possível que fatores de risco cardiovascular atuem simultaneamente também para a fragilidade¹⁴. Por isso, é importante estabelecer uma estratégia de tratamento para pacientes individuais, pois aqueles que, além de terem DCV, são frágeis não são capazes de tolerar bem o medicamento genérico ou um processo cirúrgico, o que torna o dano resultante maior do que o benefício. Também não existem ferramentas de medição padronizadas para avaliar a fragilidade. A Escala de Fragilidade Clínica, por exemplo, é subjetiva e imprecisa na avaliação da função e condição geral dos idosos por meio da avaliação subjetiva do globo ocular¹⁵.

Os critérios desenvolvidos por Fried et al¹⁶ são o método de avaliação mais citado, onde se três ou mais dos 5 critérios – perda de peso, fadiga extrema, fraqueza muscular, velocidade de caminhada e atividade física que pode ser padronizada – forem identificados, a fragilidade é definida. Entretanto, como a definição do índice de fragilidade de Fried não é adequada para idosos com DCV, estão sendo estudadas ferramentas de medição mais sistemáticas e simples para cada doença¹⁷.

6. FATORES DE RISCO PARA CONDIÇÕES CARDIOVASCULARES EM IDOSOS

Estresse oxidativo, alterações estruturais e elétricas do coração, juntamente com fatores genéticos e epigenéticos, podem estar envolvidos no desenvolvimento de DCVs em idosos.

6.1 Estresse Oxidativo

Evidências crescentes indicam que a idade está associada a um desequilíbrio entre a produção de espécies reativas de oxigênio e nitrogênio e a neutralização por antioxidantes endógenos. Essa disparidade pode,

parcialmente, explicar o declínio funcional relacionado à idade¹⁸. O estresse oxidativo em idosos tem sido relacionado a níveis aumentados de colesterol LDL oxidado (oxLDL), que se acumula facilmente na parede arterial, promovendo aterosclerose, independentemente dos outros fatores de risco cardiovascular¹⁹. Ele também contribui para a disfunção endotelial vascular e remodelação vascular, levando à hipertensão e doença aterosclerótica. Dieta saudável e atividade física reduzem as partículas de estresse oxidativo. No entanto, mais evidências são necessárias e tratamentos direcionados devem ser desenvolvidos¹⁸.

6.2 Alterações estruturais e elétricas do coração

O envelhecimento está associado a alterações estruturais no coração, como o desenvolvimento de fibrose miocárdica, declínio da função diastólica e dilatação do átrio esquerdo. O sistema de condução também é afetado, com diminuição da frequência cardíaca intrínseca e atrasos na condução²⁰. Tanto as alterações estruturais quanto as elétricas estão relacionadas a um aumento na prevalência de fibrilação atrial (FA) nessa população. A FA parece estar associada ao aumento do risco cardiovascular, especialmente em mulheres²¹.

Pacientes idosos com FA têm maiores taxas de acidente vascular cerebral, sangramento e morte²². Foi sugerido que a intervenção precoce e o controle dos fatores de risco cardiovascular reduzem a carga da FA e podem melhorar a manutenção do ritmo sinusal²³. Terapias anticoagulantes ideais, especialmente com anticoagulantes orais diretos (DOAC), devem ser fornecidas para reduzir resultados adversos. O uso de DOAC foi superior à varfarina na redução de acidente vascular cerebral ou embolia sistêmica em pacientes idosos com FA sem um aumento significativo no risco de sangramento²⁴.

6.3 Impacto genético e epigenético

A genética representa uma revolução no campo cardiovascular. Já se sabe sua importância na etiologia de muitas DCVs, mas a informação genética não é usada atualmente em escores de fatores de risco cardiovascular. Evidências adicionais ainda são necessárias. No entanto, o histórico familiar de DCV deve ser compilado²³. Além disso, evidências mostraram que o estilo de vida e fatores ambientais podem afetar a expressão genética. A informação genética pode ser alterada por diferentes mecanismos, conhecidos como epigenética. Esses mecanismos incluem metilação de DNA, acetilação de histona e expressão de miRNA. Todos são induzidos principalmente por fatores ambientais, como poluição e tabagismo, ou inflamação crônica. Eles não apenas podem levar à aterosclerose prematura e DCV, mas também podem ser transmitidos à prole²⁵.

7. CARACTERÍSTICAS DAS DOENÇAS CARDIOVASCULARES EM IDOSOS

A prevalência de doença arterial coronária, fibrilação atrial e insuficiência cardíaca aumenta muito com a idade. Enquanto isso, problemas como hipertensão sistólica isolada, estenose grave da valva aórtica e amiloidose cardíaca senil também são conhecidos em idosos. A DCV é frequentemente um precursor de declínio funcional, fraqueza, diminuição da independência e incapacidade. Em pacientes idosos, a doença é acompanhada por uma diminuição no desempenho corporal-mental. Essas mudanças, embora tenham diferenças individuais, aparecem em quase todos os adultos após os 80 anos e pioram rapidamente. Naqueles que sofrem de fragilidade devido ao envelhecimento, a suscetibilidade a várias doenças, incluindo DCV, aumenta. Por isso, eles frequentemente sofrem de várias outras doenças crônicas. Essa condição de multimorbidade causa um declínio geral na função por meio da interação das várias doenças, diminuindo a qualidade de vida e aumentando o risco de outras complicações. Além disso, existe um alto risco de reações adversas ao tratamento, incluindo medicamentos, assim como um aumento na mortalidade durante a hospitalização e o tratamento²⁶.

Em pacientes com casos de multimorbidade, medicamentos terapêuticos baseados em evidências são prescritos para cada doença. Portanto, o uso de polifarmácia é comum. Em idosos com homeostase somática causada pelo envelhecimento, a idade em si é um grande fator de risco para reações adversas e, como vários medicamentos são administrados devido a múltiplas morbidades, o risco de efeitos colaterais aumenta por causa das interações medicamentosas. Os anti-inflamatórios não esteroides, comumente prescritos para artrite degenerativa, por exemplo, reduzem os efeitos dos medicamentos anti-hipertensivos, aumentando os efeitos colaterais. Eles também podem causar disfunção cardíaca e renal, mas como o grau é leve, não é um grande problema para pessoas saudáveis. Porém, em idosos, os efeitos colaterais podem criar um ciclo vicioso, sendo capazes de comprometer significativamente a saúde²⁶.

8. PROCEDIMENTOS INVASIVOS

Uma abordagem clínica multidimensional é necessária no tratamento da doença arterial coronariana (DAC) em idosos, indo além dos algoritmos terapêuticos e nosográficos predefinidos, em casos em que, por exemplo, existe um risco alto de eventos isquêmicos e hemorrágicos²⁷. A doença multiarterial também é frequente na velhice, sendo a idade avançada também associada a resultados adversos em todo o espectro das síndromes coronarianas agudas (SCA), decorrente, em parte, de sua apresentação atípica frequente, o que pode atrasar seu reconhecimento e tratamento²⁸.

As diretrizes recomendam o uso de ferramentas preditivas como o Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI), Global Registry of Acute Coronary Events (GRACE) ou GRACE 2.0 para avaliação e gerenciamento

de risco²⁹. O escore TIMI foi projetado para avaliar o risco de resultados desfavoráveis em pacientes com SCA. Porém, sua confiabilidade na população idosa se mostra restrita³⁰. O escore GRACE foi validado em adultos mais velhos, mas, sua precisão neste subgrupo pode ser reduzida devido a fatores concorrentes³¹.

Dados de um estudo em 198 pacientes com infarto do miocárdio (IM) tipo 1 descobriu que, embora o escore GRACE sozinho superestimasse o risco de mortalidade, uma ferramenta simples de triagem de fragilidade, como a Escala de Fragilidade Clínica, foi um preditor independente de mortalidade e melhorou significativamente a estimativa de mortalidade de 12 meses do GRACE³². O GRACE 2.0, por sua vez, demonstrou melhor discriminação do que a versão anterior e funcionou igualmente bem em circunstâncias agudas e de longo prazo³³. Segundo Hung et al³⁴, o GRACE 2.0 demonstrou alta precisão para estratificação prognóstica de pacientes com IM tipo 1 e precisão intermediária para aqueles com IM tipo 2, que geralmente são mais velhos e têm mais comorbidades³⁴.

Apesar da sub-representação de pacientes idosos em ensaios clínicos importantes sobre SCA – e da falta de recomendações específicas de tratamento farmacológico e invasivo –, a aplicação das diretrizes existentes reduz a mortalidade após admissão hospitalar neste grupo específico de pacientes³⁵. Possivelmente, isso ocorre devido a uma aplicação crescente de abordagens invasivas para SCA em indivíduos idosos, que mostraram uma melhor relação benefício-risco em comparação com tratamentos conservadores no cenário de SCA com supradesnivelamento do segmento ST (SCACSST) e SCA sem supradesnivelamento de segmento ST (SCASSST)^{36,37}.

As diretrizes europeias recomendam o uso das mesmas abordagens invasivas em adultos mais velhos e em pacientes mais jovens. No cenário de SCACSST, essas diretrizes recomendam angiografia coronária com intervenção coronária percutânea (ICP) primária em pacientes de todas as idades dentro de duas horas do início dos sintomas. Dentro deste período, uma estratégia da ICP primária é recomendada em vez de fibrinólise – caso contrário, os pacientes podem receber fibrinólise – e aqueles inelegíveis para qualquer estratégia de reperfusão devem ser tratados clinicamente com terapia antiplaquetária dupla²⁹.

Em um cenário de emergência, a cirurgia de revascularização do miocárdio (CRM) é limitada a pacientes com isquemia em curso com anatomia inadequada para uma abordagem percutânea. No caso de SCASSST, as diretrizes europeias recomendam a realização de angiografia coronária e revascularização subsequente, se indicada, em pacientes com risco intermediário ou alto de resultados adversos, independentemente da idade²⁹.

A cirurgia é considerada uma opção mais adequada em pacientes com diabetes mellitus (DM) ou doença multiarterial complexa e pode se tornar a única abordagem em caso de anatomia coronária não passível de ICP, ICP

mal-sucedida ou quando o tratamento cirúrgico de complicações mecânicas ou doença valvar concomitante é obrigatório^{29,38,39}. Embora essas indicações possam ser válidas em pacientes mais estáveis e robustos, na maioria dos casos, o tratamento cirúrgico da SCA tem um risco muito alto tanto a curto quanto a longo prazo, especialmente em indivíduos idosos. Por esse motivo, o tratamento cirúrgico agora é muito incomum na prática clínica, especialmente em pacientes mais velhos^{40,41}.

A sedação desempenha um papel importante para garantir o conforto e a segurança dos pacientes de ICP. Mas, administrar sedação em pessoas mais velhas requer uma avaliação cuidadosa de possíveis riscos, devido ao aumento da sensibilidade aos sedativos como resultado da multimorbidade, assim como alterações relacionadas à idade no metabolismo e na depuração, o que pode elevar o risco de sedação excessiva, reações adversas e delírio. O delírio está associado à mortalidade hospitalar e a um risco aumentado de complicações pós-procedimento⁴². Um recente painel de especialistas do American College of Cardiologists desaconselha o uso de sedativos com meia-vida prolongada, como difenidramina e benzodiazepínicos de ação prolongada⁴³.

Estudos identificaram a dexmedetomidina como uma alternativa potencial para pacientes mais velhos, pois demonstra não inferioridade para sedação leve a moderada em comparação ao midazolam e propofol e diminui a ocorrência de delírio, apesar do desenvolvimento de hipertensão, bradicardia e taquicardia⁴⁴. Embora os protocolos sem sedação possam reduzir os dias sem ventilação mecânica em pacientes gravemente enfermos, eles foram associados a um maior risco de delírio⁴⁵. Até o momento, no entanto, faltam evidências suficientes sobre a estratégia ideal de sedação para pacientes idosos⁴⁶.

A dosagem dos biomarcadores séricos ou do líquido cefalorraquidiano pode ser uma nova ferramenta para orientar a tomada de decisão, visando prevenir o delírio na unidade de terapia intensiva cardíaca em um futuro próximo, embora ainda não tenha se mostrado suficientemente específica para esse objetivo. Por enquanto, em indivíduos idosos, a técnica de sedação apropriada para garantir o maior equilíbrio entre o conforto do paciente e a hemodinâmica pode diferir de paciente para paciente, dependendo das comorbidades, fragilidade e estado geral de saúde^{47,48}.

9. TRATAMENTO MEDICAMENTOSO

A otimização e dosagem de todos os medicamentos é de extrema importância em pacientes idosos frágeis, com atenção especial aos agentes antitrombóticos, devido ao risco de efeitos colaterais e interação medicamentosa⁴⁹. Alterações relacionadas à idade na farmacocinética e farmacodinâmica – potencialmente devido a alterações na distribuição de massa gorda e massa magra, multimorbidade e polifarmácia – estão associadas a um risco aumentado de toxicidade medicamentosa e efeitos colaterais em pacientes idosos⁵⁰. A sarcopenia, por exemplo, pode causar

subestimação da taxa de filtração glomerular calculada usando creatinina sérica, levando à dosagem inadequada de anticoagulante oral direto (DOAC) e aumento do risco de sangramento⁵¹.

Com base nessas observações, embora a aspirina continue sendo a pedra angular para a prevenção secundária de DCV, as diretrizes americanas não endossam seu uso rotineiramente para prevenção primária entre adultos com mais de 70 anos^{52,53}. Ao prescrever tratamento antiplaquetário duplo após SCA ou ICP, também é fundamental adaptar sua duração para maximizar a proteção isquêmica, limitando o risco de sangramento – embora isso possa ser desafiador devido à sobreposição entre risco isquêmico e de sangramento em pacientes frágeis⁵⁰. Porém, tanto nas pontuações PRECISE-DAPT quanto DAPT, assim como o consenso do Academic Research Consortium for High Bleeding Risk (ARC-HBR), a idade é um parâmetro importante que inclina a balança para regimes curtos de tratamento antiplaquetário duplo^{34,54,55}.

Entre os inibidores do receptor P2Y12, o prasugrel geralmente não é recomendado em pacientes com mais de 75 anos, uma vez que o estudo TRITON-TIMI 38 relatou risco excessivo de sangramento, resultando em um benefício clínico líquido neutro em pacientes mais velhos⁵⁶. Por outro lado, o uso de ticagrelor não se restringe a pacientes idosos após SCA, com base nos resultados do estudo PLATO⁵⁷. Da mesma forma, não são recomendadas restrições com base na idade para o uso prolongado de ticagrelor em adição à aspirina em pacientes com infarto do miocárdio (IM) espontâneo prévio, considerado de alto risco isquêmico, com base no estudo PEGASUS-TIMI 54⁵⁸. O estudo POPular AGE identificou o clopidogrel como uma alternativa favorável ao ticagrelor em pacientes mais velhos com alto risco de sangramento, devido a menos eventos de sangramento e não inferioridade no desfecho combinado de morte por todas as causas, IM, acidente vascular cerebral e sangramento⁵⁹.

O trade-off entre sangramento e risco isquêmico se torna mais desafiador se considerarmos que 20% a 30% dos pacientes mais velhos com fibrilação atrial (FA) precisam de ICP e colocação de 381tent para DAC concomitante. Um tratamento antitrombótico triplo – aspirina, P2Y12 e anticoagulante – foi associado a um risco quase quatro vezes maior de sangramento do que a monoterapia com anticoagulação oral (ACO)^{60,61}.

Vários estudos compararam a terapia antitrombótica dupla – terapia antiplaquetária única com um inibidor de P2Y12 mais ACO – com a terapia antitrombótica tripla em relação às desvantagens do sangramento. Recentemente, uma meta-análise de dados agrupados de três grandes ensaios randomizados relatou que tratamentos antitrombóticos duplos, incluindo DOACs e um inibidor de P2Y12 sem aspirina, foram associados a sangramento significativamente menor do que a terapia antitrombótica tripla baseada em antagonista da vitamina K (AVK) em pacientes com FA submetidos a ICP^{45,62-64}. Portanto, após um curto período inicial – até uma semana em SCASSST e DAC estável – de terapia antitrombótica tripla com

DOAC e tratamento antiplaquetário duplo, na maioria dos pacientes idosos e frágeis com FA concomitante, a terapia antiplaquetária dupla é recomendada como estratégia padrão usando um DOAC na dose recomendada para prevenção de AVC e um único agente antiplaquetário oral, de preferência clopidogrel^{29,65}.

No entanto, deve-se considerar que a fragilidade é um preditor independente de sangramento, e o tratamento deve ser cuidadosamente adaptado ao equilíbrio risco-benefício de cada paciente^{45,66}. Evidências mais recentes apoiam estratégias de desescalada, que podem ser alcançadas de várias formas⁵⁰. Primeiro, uma estratégia possível poderia ser encurtar o DAPT seguido por aspirina, clopidogrel ou monoterapia com ticagrelor. Outras opções incluem estratégias guiadas implementando testes de função plaquetária ou testes genéticos, além de desescalada não guiada⁶⁷⁻⁶⁹.

Certos antidepressivos interagem com o tratamento antitrombótico, levando a um risco aumentado de sangramento ao bloquear a captação de serotonina pelas plaquetas. Portanto, o uso de inibidores não seletivos da recaptção de serotonina pode ser proposto, ou um inibidor da bomba de prótons pode ser prescrito em pacientes com sangramento de alto risco tratados com inibidores seletivos da recaptção de serotonina⁷⁰.

Objetivos adicionais da terapia médica para DAC buscam aliviar os sintomas, reduzir a carga de trabalho cardíaca e prevenir complicações. Para isso, os medicamentos recomendados incluem nitratos, betabloqueadores, inibidores da enzima conversora de angiotensina (ECA) ou bloqueadores do receptor da angiotensina II (BRAs) e estatinas. Sua administração em pacientes mais velhos, no entanto, exige consideração cuidadosa devido a várias preocupações²⁹.

Os nitratos, por sua vez, aliviam eficazmente os sintomas de angina e melhoram o fluxo sanguíneo coronário em pacientes com SCA. Eles podem ajudar a reduzir a carga isquêmica no coração e fornecer alívio sintomático, melhorando assim a qualidade de vida⁷¹. Porém, os nitratos podem causar uma queda na pressão arterial, levando à hipotensão⁷². Nesse caso, pacientes idosos podem ser mais suscetíveis a esse efeito colateral, devido a alterações relacionadas à idade na elasticidade dos vasos sanguíneos e na regulação autonômica, interações com medicamentos concomitantes, assim como condições pré-existentes⁷³. Portanto, um monitoramento cauteloso da pressão arterial é necessário ao iniciar nitratos em pacientes mais velhos, especialmente naqueles com hipotensão pré-existente ou hipotensão ortostática⁷⁴.

Juntamente com os nitratos, geralmente é recomendado administrar betabloqueadores no início do tratamento da SCA, idealmente nas primeiras 24 h, a menos que haja contraindicações ou fatores específicos do paciente que justifiquem o atraso²⁹. Os benefícios dos betabloqueadores incluem a redução da demanda de oxigênio do miocárdio, diminuição da frequência cardíaca e da pressão arterial, prevenção de arritmias e melhora dos resultados a longo prazo^{75,76}.

Mas, eles podem ser contraindicados ou exigir uso cauteloso em certas situações. Em pacientes com doença broncoespástica grave, por exemplo, betabloqueadores não seletivos devem ser evitados ou usados com extrema cautela, pois podem exacerbar o broncoespasmo. A escolha do betabloqueador específico deve ser orientada pelas comorbidades e tolerabilidade do paciente⁷⁷. Por exemplo, caso um paciente tenha histórico de insuficiência cardíaca, um betabloqueador com propriedades alfa-bloqueadoras adicionais, como o carvedilol, pode ser preferido⁷⁸.

Os inibidores da ECA e os BRAs, por sua vez, reduzem a mortalidade, previnem a insuficiência cardíaca e melhoram os resultados em pacientes com SCA^{79,80}. Um declínio na função renal em pacientes idosos pode afetar o metabolismo e a eliminação desses medicamentos. Além disso, idosos podem ter um risco aumentado de desenvolver hipercalemia, já que ocorre um declínio relacionado à idade na função renal e comorbidades como diabetes⁸¹. Ajustes de dose e monitoramento rigoroso da função renal e dos níveis de eletrólitos são importantes, especialmente em pacientes com insuficiência renal preexistente ou aqueles que usam outros medicamentos capazes de aumentar os níveis de potássio⁸².

As estatinas são o pilar da terapia de redução de lipídios e têm sido estudadas em pacientes com SCA⁸³. Mas, seu uso em pacientes mais velhos, especialmente acima de 75 anos, na prevenção primária é uma questão de debate contínuo. Segundo revisão sistemática e meta-análise de Aeschbacher-Germann et al⁸⁴, os participantes inscritos na maioria dos ensaios clínicos sobre terapias de redução de lipídios não são representativos da população em geral.

A terapia com estatinas deve ser orientada pelo perfil de risco do paciente, nível basal de colesterol de lipoproteína de baixa densidade (LDL), tolerabilidade e benefícios previstos a longo prazo. As estatinas são metabolizadas pelo sistema enzimático do citocromo P450 (CYP450), com exceção da pravastatina, rosuvastatina e pitavastatina⁸⁵. Fatores concorrentes, como interações com medicamentos que inibem ou induzem o sistema CYP450 ou redução da função renal, podem aumentar os níveis circulantes ou diminuir a eficácia das estatinas⁸⁶⁻⁹⁰. Embora sua eficácia possa ser questionável para prevenção primária em adultos com mais de 75 anos^{91,92}, seu uso em uma dosagem apropriada (não subótima) é eficaz na prevenção secundária, conforme abordado pelas diretrizes disponíveis⁹³⁻⁹⁵.

Dados de uma meta-análise de 10 estudos observacionais – com um total de 815.667 pacientes de prevenção primária – mostrou que a terapia com estatinas foi associada a um risco significativamente menor de mortalidade por todas as causas e acidente vascular cerebral e não significativamente associada ao risco de IM. A associação benéfica das estatinas com o risco de mortalidade por todas as causas permaneceu significativa mesmo em idades mais avançadas, tanto em homens quanto em mulheres⁹⁶.

O consenso Screening Tool of Older Persons Prescriptions in Frail adults with Limited Life Expectancy (STOPPFrail) destaca que as terapias hipolipemiantes precisam de muito tempo para fornecer benefícios. Por esse motivo, os riscos potenciais podem superar os benefícios se administrados por um curto período em pacientes mais velhos com expectativa de vida limitada⁹⁷. Mais ensaios usando desfechos compostos podem ajudar a entender melhor os benefícios das estatinas em populações mais velhas, enquanto o ácido bempedoico pode ser uma opção terapêutica interessante para superar problemas de segurança relacionados à intolerância às estatinas⁹⁸.

Importante considerar que a idade avançada, por si só, é um fator de risco para intolerância à estatina (até 31% a 33%)⁹⁹. Por isso, é indicada uma abordagem gradual de redução de lipídios, começando com terapia com estatina de intensidade moderada ou, em caso de eventos adversos, considerando a terapia combinada de redução de lipídios com uma abordagem de terapia direcionada a ezetimiba, ácido bempedoico e PCSK9, para a qual há fortes evidências de segurança e eficácia, inclusive em populações idosas¹⁰⁰.

Portanto, ao considerar a terapia médica em idosos com DAC, vários fatores importantes devem ser levados em consideração. Isso inclui o estado geral de saúde do paciente, comorbidades, limitações funcionais e objetivos do tratamento. Idosos podem ter alterações relacionadas à idade no metabolismo dos medicamentos, maior suscetibilidade aos efeitos colaterais e uma carga maior de polifarmácia. Por isso, uma abordagem personalizada à terapia médica é relevante, envolvendo seleção cuidadosa e titulação de medicamentos, monitoramento regular de efeitos adversos e visitas de acompanhamento frequentes¹⁰¹.

Para reduzir o risco de interações medicamentosas em pacientes idosos com DAC, revisões abrangentes de medicamentos, incluindo uma avaliação de sua lista completa, devem ser conduzidas regularmente. Um monitoramento próximo de potenciais interações, comunicação regular entre os profissionais de saúde e educação do paciente sobre seus medicamentos são essenciais para otimizar os resultados do tratamento, minimizando os riscos associados às interações medicamentosas. A colaboração entre profissionais de saúde, incluindo cardiologistas, geriatras e médicos de atenção primária, é necessária para garantir o gerenciamento ideal da DAC em idosos, promovendo a saúde cardiovascular e o bem-estar geral¹⁰¹.

10. Acompanhamento de idosos e abordagem colaborativa

Em uma declaração científica sobre o gerenciamento de SCA na população idosa, a American Heart Association (AHA) reconhece a possibilidade de transições de cuidados abaixo do ideal como um fator que contribui para o declínio da independência. Consequentemente, os indivíduos que sofrem de SCA precisam de um regime pós-tratamento abrangente e vigilante que abranja o monitoramento da gravidade dos sintomas,

capacidade funcional e qualidade de vida geral relacionada à saúde^{102,103}. É importante destacar que os pacientes hospitalizados não estão apenas se recuperando de uma doença aguda, mas também passando por um período transitório de risco generalizado para uma ampla gama de eventos adversos à saúde¹⁰⁴.

Após a alta, assim como durante o período subsequente de 30 dias, a capacidade do corpo de prevenir ou mitigar as ameaças à saúde fica comprometida devido ao esgotamento das reservas fisiológicas. Esse fenômeno, conhecido como síndrome pós-hospitalar, afeta, em sua maioria, pacientes mais velhos, com casos complexos¹⁰⁴. Até o momento, modalidades de acompanhamento para esses pacientes não estão bem definidas e protocolos padrão ainda não foram estabelecidos. Em um estudo observacional, Lettieri et al¹⁰⁵ buscaram avaliar vários aspectos, incluindo a frequência e os padrões de visitas de cardiologia, exames ecocardiográficos e testes de estresse após ICP em cenários clínicos do mundo real. O estudo também visou analisar os efeitos de um protocolo multidisciplinar para acompanhamento de longo prazo pós-ICP, que envolveu a colaboração de médicos generalistas, com foco particular em seu impacto na adequação do atendimento e na redução potencial dos custos de saúde.

Nesse estudo, um total de 780 pacientes, com idade média de 67 anos, foram elegíveis para inclusão. Os resultados revelaram uma variação considerável nas estratégias de acompanhamento, levando a um nível significativo de inadequação em vários serviços ambulatoriais e resultando em custos de saúde mais altos. Ao analisar um subgrupo de 305 pacientes que não foram submetidos a nenhum teste no período de dois anos após a ICP, observou-se que eles eram significativamente mais velhos em comparação com aqueles que foram submetidos a testes funcionais – idade média de 71 anos vs. 64 anos, respectivamente). Além disso, esse subgrupo exibiu uma maior prevalência de comorbidades mais graves, tornando-se inadequado para testes funcionais¹⁰⁵.

Em indivíduos multimórbidos e complexos, é fundamental personalizar o acompanhamento da doença cardíaca isquêmica empregando o teste provocativo mais adequado. Em relação à abordagem médica, o tipo e a extensão do acompanhamento devem considerar vários fatores, incluindo o estágio da doença do paciente, expectativa de vida prevista, preferências pessoais, comorbidades e organização regional de saúde¹⁰⁶. Atenção especial deve ser dada aos desafios potenciais que os pacientes mais velhos podem encontrar durante a fase pós-alta, como viver sozinho, falta de uma rede de apoio social e declínio cognitivo, que potencialmente impactam a adesão terapêutica^{102,107}. Por isso, após a alta para uma SCA, aspectos importantes justificam a otimização. Isso inclui o gerenciamento de medicamentos, incluindo a simplificação de regimes terapêuticos e a desprescrição sempre que possível¹⁰⁸.

Mudanças no estilo de vida e envolvimento na reabilitação cardíaca também são essenciais, juntamente com o gerenciamento eficaz de

comorbidades¹⁰². Apoio psicossocial adequado, consideração de fatores socioeconômicos e prevenção proativa de eventos adversos, como declínio funcional, readmissão hospitalar rápida e mortalidade são relevantes¹⁰⁹. Igualmente importante é o fornecimento de educação ao paciente e à família para promover práticas de autocuidado^{106,109}. Entre os desafios encontrados, um de extrema importância é a reativação física ou retomar o treinamento, com ênfase na inclusão de atividade física regular na rotina diária^{106,110}.

Lidar com todos esses problemas, no entanto, pode ser difícil, especialmente para pacientes mais velhos e seus cuidadores, que, muitas vezes, precisam gerenciar outras doenças concomitantes, com muitos especialistas diferentes ao mesmo tempo. Considerando todas essas razões, direcionar pacientes mais velhos para a reabilitação cardíaca (RC), seja em um ambiente residencial ou ambulatorial, pode ser uma decisão favorável^{111,112}. Essa abordagem pode agilizar a transição do hospital para o atendimento comunitário, ao mesmo tempo em que garante um plano de tratamento personalizado e abrangente. Isto é possível com o apoio de uma equipe multidisciplinar, capaz de abordar as necessidades do paciente a partir de várias perspectivas^{111,113}. O objetivo principal das intervenções de RC é prevenir o surgimento ou a progressão da fragilidade ou incapacidade e preservar a capacidade funcional restante¹¹¹. Ao longo do programa, incluindo admissão, alta e visitas de acompanhamento, os pacientes devem passar por uma avaliação abrangente, envolvendo os domínios cardiológico, clínico, funcional, emocional, cognitivo e social^{111,113}. Esta avaliação multidimensional permite uma avaliação abrangente da condição do paciente e auxilia na adaptação do programa de reabilitação de acordo^{111,112}.

Uma revisão sistemática conduzida por Khan et al¹¹⁴ revelou uma alta prevalência de depressão entre pacientes após SCA, enfatizando um subtratamento significativo desta condição. Esta atitude tem sido associada ao aumento da morbidade e mortalidade, principalmente atribuível à redução da adesão a terapias orientadas por diretrizes, práticas de autocuidado e visitas clínicas. Consequentemente, é necessário encorajar e fornecer aos pacientes a oportunidade de se envolverem em programas de RC. Esses programas podem efetivamente melhorar o desempenho funcional e aumentar a tolerância ao exercício. Pacientes muito idosos e frágeis podem obter maiores benefícios e iniciar esses programas logo após um evento agudo tem o potencial de prevenir o início da síndrome pós-hospitalar¹¹⁵.

Em caso de alta domiciliar, desafios adicionais podem ser enfrentados, principalmente devido à comunicação muitas vezes inadequada entre cardiologistas hospitalares e outros profissionais de saúde¹⁰⁶. É comum que os pacientes recebam alta com uma carta escrita que, embora explicada aos pacientes e suas famílias, muitas vezes não é discutida com os cuidadores reais. Essa situação representa um risco de perda de informações importantes sobre diretrizes comportamentais e terapêuticas¹⁰².

Para garantir a coordenação ideal dos cuidados, a equipe multidisciplinar deve incluir vários profissionais de saúde, como

cardiologistas, cirurgiões (quando aplicável), clínicos de atenção primária, geriatras, enfermeiros e assistentes sociais, além de familiares do paciente ou outras pessoas importantes. Um acesso rápido a profissionais como farmacêuticos, nutricionistas, psicólogos, terapeutas ocupacionais e gerentes de caso, conforme necessário, contribui ainda mais para o gerenciamento abrangente do atendimento¹⁰². O estado cognitivo do paciente é outro elemento importante a ser considerado. O comprometimento cognitivo é prevalente entre pacientes com SCA durante a fase inicial de recuperação e a longo prazo, embora atualmente seja inadequadamente caracterizado¹¹⁶.

O comprometimento cognitivo geralmente não é detectado e tem o potencial de progredir para demência. O impacto da insuficiência cardíaca na capacidade do paciente de compreender as informações sobre sua saúde e adotar mudanças comportamentais após SCA não é bem compreendido, mas pode ter importância significativa. No cenário agudo, indivíduos com insuficiência cardíaca leve ou demência preexistente podem apresentar deterioração adicional na função cognitiva além do seu nível basal, devido ao estresse do evento agudo, um ambiente desconhecido ou efeitos colaterais de medicamentos¹¹⁶. Em um estudo multinível abrangente, dados de dois bancos de dados foram incluídos – seguro de saúde para idosos em estágio avançado e reivindicações de seguro de cuidados de longo prazo –, abrangendo o período de 2013 a 2019. Entre um total de 214.963 indivíduos diagnosticados com demência, 13.593 sofreram um infarto agudo do miocárdio (IAM)¹¹⁷.

Os resultados deste estudo sugerem que a combinação de cuidados de longo prazo com procedimentos invasivos pode oferecer uma estratégia de gestão promissora para IAM entre pacientes com demência, potencialmente levando a uma redução no risco de mortalidade¹¹⁷. Portanto, os clínicos devem ter consciência sobre os efeitos variáveis da insuficiência cardíaca em diferentes domínios cognitivos e adaptar suas estratégias de gestão de acordo. É importante implementar testes de triagem regulares que avaliem as funções cognitivas globais e de ordem superior em pacientes mais velhos com insuficiência cardíaca¹¹⁸.

Nesse caso, o suporte ideal para o autocuidado pode ser fornecido, reconhecendo as áreas cognitivas específicas que requerem atenção e intervenção¹¹⁸. Também é importante considerar o cenário de pacientes que estão se aproximando da fase final da vida. Para esses pacientes, a American Heart Association recomenda focar em resultados, incluindo evitar re-hospitalizações e aliviar a dor e o desconforto. Uma discussão multidisciplinar pode ajudar a determinar o que deixa de ser necessário no tratamento. Antes de procedimentos invasivos, as ordens de não ressuscitação devem ser cuidadosamente discutidas com o paciente, familiares ou até mesmo um procurador¹⁰².

REFERÊNCIAS

1. Forman DE, Rich MW, Alexander KP, Zieman S, Maurer MS, Najjar SS, Cleveland JC Jr, Krumholz HM, Wenger NK. Cardiac care for older adults. Time for a new paradigm. *J Am Coll Cardiol* 2011;57:1801-10.
2. Lakatta EG, Levy D. Arterial and cardiac aging: major shareholders in cardiovascular disease enterprises: Part II: the aging heart in health: links to heart disease. *Circulation* 2003;107:346-54.
3. Ference BA, Graham I, Tokgozoglu L, Catapano AL. Impact of lipids on cardiovascular health: JACC health promotion series. *J Am Coll Cardiol* 2018;72:1141-56.
4. Fleg JL, Strait J. Age-associated changes in cardiovascular structure and function: a fertile milieu for future disease. *Heart Fail Rev* 2012;17:545-54.
5. Fritze O, Romero B, Schleicher M, Jacob MP, Oh DY, Starcher B, Schenke-Layland K, Bujan J, Stock UA. Age-related changes in the elastic tissue of the human aorta. *J Vasc Res* 2012;49:77-86.
6. Meyer ML, Tanaka H, Palta P, Cheng S, Gouskova N, Aguilar D, Heiss G. Correlates of segmental pulse wave velocity in older adults: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *Am J Hypertens* 2016;29:114-22.
7. Lloyd-Jones DM, Larson MG, Leip EP, Beiser A, D'Agostino RB, Kannel WB, Murabito JM, Vasan RS, Benjamin EJ, Levy D; Framingham Heart Study. Lifetime risk for developing congestive heart failure: the Framingham Heart Study. *Circulation* 2002;106:3068-72.
8. Redfield MM. Heart failure with preserved ejection fraction. *N Engl J Med* 2016;375:1868-77.
9. Iung B, Vahanian A. Degenerative calcific aortic stenosis: a natural history. *Heart* 2012;98 Suppl 4:iv7-13.
10. Klotz U. Pharmacokinetics and drug metabolism in the elderly. *Drug Metab Rev* 2009;41:67-76.
11. Sera LC, McPherson ML. Pharmacokinetics and pharmacodynamic changes associated with aging and implications for drug therapy. *Clin Geriatr Med* 2012;28:273-86.

12. Montamat SC, Abernethy DR. Calcium antagonists in geriatric patients: diltiazem in elderly persons with hypertension. *Clin Pharmacol Ther* 1989;45:682-91.
13. 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.
14. Stewart R. Cardiovascular disease and frailty: what are the mechanistic links? *Clin Chem* 2019;65:80-6.
15. 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.
16. 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.
17. Afilalo J, Lauck S, Kim DH, Lefèvre T, Piazza N, Lachapelle K, Martucci G, Lamy A, Labinaz M, Peterson MD, Arora RC, Noiseux N, Rassi A, Palacios IF, Gagnéux P, Lindman BR, Asgar AW, Kim CA, Trnkus A, Morais JA, Langlois Y, Rudski LG, Morin JF, Popma JJ, Webb JG, Perrault LP. Frailty in older adults undergoing aortic valve replacement: the FRAILTY-AVR study. *J Am Coll Cardiol* 2017;70:689-700.
18. Liguori I, Russo G, Curcio F, Bullio G, Aran L, Della-Morte D et al. Oxidative stress, aging, and diseases. *Clinical Interventions in Aging*. 2018; 13: 757–772.
19. Gradinaru D, Borsa C, Ionescu C, Prada GI. Oxidized LDL and no synthesis—Biomarkers of endothelial dysfunction and ageing. *Mechanisms of Ageing and Development*. 2015; 151: 101– 113.
20. Triposkiadis F, Xanthopoulos A, Butler J. Cardiovascular aging and heart failure: JACC review topic of the week. *Journal of the American College of Cardiology*. 2019; 74: 804–813.
21. Emdin CA, Wong CX, Hsiao AJ, Altman DG, Peters SA, Woodward M, et al. Atrial fibrillation as risk factor for cardiovascular disease and death in women compared with men: systematic review and meta-analysis of cohort studies. *British Medical Journal*. 2016; 532: h7013.

22. Volgman AS, Nair G, Lyubarova R, Merchant FM, Mason P, Curtis AB, et al. Management of atrial fibrillation in patients 75 years and older: JACC state-of-the-art review. *Journal of the American College of Cardiology*. 2022; 79: 166–179.
23. Visseren FLJ, Mach F, Smulders YM, Carballo D, Koskinas KC, Bäck M, et al. 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: Developed by the Task Force for cardiovascular disease prevention in clinical practice with representatives of the European Society of Cardiology and 12 medical societies with the special contribution of the European Association of Preventive Cardiology (EAPC). *European Heart Journal*. 2021; 42: 3227–337.
24. Malik AH, Yandrapalli S, Aronow WS, Panza JA, Cooper HA. Meta-analysis of direct-acting oral anticoagulants compared with warfarin in patients >75 years of age. *The American Journal of Cardiology*. 2019; 123: 2051–2057.
25. Costantino S, Paneni F. The epigenome in atherosclerosis. *Prevention and treatment of atherosclerosis*. 2022; 270: 511–535.
26. Boparai MK, Korc-Grodzicki B. Prescribing for older adults. *Mt Sinai J Med* 2011;78:613-26.
27. Galli M, Angiolillo DJ. De-escalation of antiplatelet therapy in acute coronary syndromes: Why, how and when? *Front Cardiovasc Med*. 2022;9:975969.
28. Wang TY, Gutierrez A, Peterson ED. Percutaneous coronary intervention in the elderly. *Nat Rev Cardiol*. 2011;8:79–90.
29. Collet JP, Thiele H, Barbato E, Barthelémy O, Bauersachs J, Bhatt DL, et al. 2020 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. *Eur Heart J*. 2021;42:1289–1367.
30. Rathore SS, Weinfurt KP, Foody JM, Krumholz HM. Performance of the Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) ST-elevation myocardial infarction risk score in a national cohort of elderly patients. *Am Heart J*. 2005;150:402–10.
31. van der Sangen NMR, Azzahhafi J, Chan Pin Yin D, Peper J, Rayhi S, Walhout RJ, et al. External validation of the GRACE risk score and the risk-treatment paradox in patients with acute coronary syndrome. *Open Heart*. 2022;9:e001984.

32. Anand A, Cudmore S, Robertson S, Stephen J, Haga K, Weir CJ, et al. Frailty assessment and risk prediction by GRACE score in older patients with acute myocardial infarction. *BMC Geriatr.* 2020;20:102.
33. Fox KA, Fitzgerald G, Puymirat E, Huang W, Carruthers K, Simon T, et al. Should patients with acute coronary disease be stratified for management according to their risk? Derivation, external validation and outcomes using the updated GRACE risk score. *BMJ Open.* 2014;4:e004425.
34. Urban P, Mehran R, Collieran R, Angiolillo DJ, Byrne RA, Capodanno D, et al. Defining high bleeding risk in patients undergoing percutaneous coronary intervention. *Circulation.* 2019;140:240–61.
35. Skolnick AH, Alexander KP, Chen AY, Roe MT, Pollack CV Jr, Ohman EM, et al. Characteristics, management, and outcomes of 5,557 patients age ≥ 90 years with acute coronary syndromes: Results from the CRUSADE Initiative. *J Am Coll Cardiol.* 2007;49:1790–7.
36. De Luca L, Marini M, Gonzini L, Boccanelli A, Casella G, Chiarella F, et al. Contemporary trends and age-specific sex differences in management and outcome for patients with ST-segment elevation myocardial infarction. *J Am Heart Assoc.* 2016;5:e004202.
37. De Luca L, Olivari Z, Bolognese L, Lucci D, Gonzini L, Di Chiara A, et al. A decade of changes in clinical characteristics and management of elderly patients with non-ST elevation myocardial infarction admitted in Italian cardiac care units. *Open Heart.* 2014;1:e000148.
38. Spadafora L, Bernardi M, Biondi-Zoccai G, Frati G. Coronary artery bypass grafting added to surgical aortic valve replacement in octogenarians. *Interact Cardiovasc Thorac Surg.* 2022;35:ivac191.
39. Galligani A, D'Alessandro S, Singh G, Hernandez-Vaquero D, Celik M, Ceccato E, et al. The impact of coronary artery bypass grafting added to aortic valve replacement on long-term outcomes in octogenarian patients: A reconstructed time-to-event meta-analysis. *Interact Cardiovasc Thorac Surg.* 2022;35:ivac164.
40. Adelborg K, Horvath-Puho E, Schmidt M, Munch T, Pedersen L, Nielsen PH, et al. Thirty-year mortality after coronary artery bypass graft surgery: A Danish nationwide population-based cohort study. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes.* 2017;10:e002708.

41. Lemaire A, Soto C, Salgueiro L, Ikegami H, Russo MJ, Lee LY. The impact of age on outcomes of coronary artery bypass grafting. *J Cardiothorac Surg*. 2020;15:158.
42. Park DY, Jamil Y, Hu JR, Lowenstern A, Frampton J, Abdullah A, et al. Delirium in older adults after percutaneous coronary intervention: Prevalence, risks, and clinical phenotypes. *Cardiovasc Revasc Med*. 2023.
43. Nanna MG, Sutton NR, Kochar A, Rymer JA, Lowenstern AM, Gackebach G, et al. A geriatric approach to percutaneous coronary interventions in older adults, part II. *JACC Adv*. 2023;2:100421.
44. Damluji AA, Forman DE, van Diepen S, Alexander KP, Page RL, Hummel SL, et al. 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:e6–32.
45. De Caterina R, Agewall S, Andreotti F, Angiolillo DJ, Bhatt DL, Byrne RA, et al. Great Debate: Triple antithrombotic therapy in patients with atrial fibrillation undergoing coronary stenting should be limited to 1 week. *Eur Heart J*. 2022;43:3512–27.
46. Smith W, Whitlock EL. Cardiac surgery, ICU sedation, and delirium: Is dexmedetomidine the silver bullet? *Curr Opin Anaesthesiol*. 2023;36:50–6.
47. Lozano-Vicario L, Garcia-Hermoso A, Cedeno-Veloz BA, Fernandez-Irigoyen J, Santamaria E, Romero-Ortuno R, et al. Biomarkers of delirium risk in older adults: A systematic review and meta-analysis. *Front Aging Neurosci*. 2023;15:1174644.
48. Watne LO, Pollmann CT, Neerland BE, Quist-Paulsen E, Halaas NB, Idland AV, et al. Cerebrospinal fluid quinolinic acid is strongly associated with delirium and mortality in hip-fracture patients. *J Clin Investig*. 2023;133:e163472.
49. Spadafora L, Bernardi M, Galli M, Biondi-Zoccai G, Sabouret P. Which future for aspirin in acute coronary syndromes treated with percutaneous coronary intervention? An overview on aspirin-free strategies. *Arch Med Sci*. 2022;18:1689–92.
50. Sabouret P, Spadafora L, Fischman D, Ullah W, Zeitouni M, Gulati M, et al. De-escalation of antiplatelet therapy in patients with coronary artery disease: Time to change our strategy? *Eur J Intern Med*. 2023;110:1–9.
51. Calsolaro V, Okoye C, Rogani S, Calabrese AM, Dell'Agnello U, Antognoli R, et al. Different glomerular filtration rate estimating formula for prescribing

DOACs in oldest patients: Appropriate dosage and bleeding risk. Post hoc analysis of a prospective cohort. *Aging Clin Exp Res.* 2022;34:591–8.

52. Galli M, Andreotti F, D'Amario D, Vergallo R, Montone RA, Porto I, et al. Aspirin in primary prevention of cardiovascular disease in the elderly. *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother.* 2020;6:326–7.

53. Arnett DK, Blumenthal RS, Albert MA, Buroker AB, Goldberger ZD, Hahn EJ, et al. 2019 ACC/AHA Guideline on the Primary Prevention of Cardiovascular Disease: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Circulation.* 2019;140:e596–646.

54. Costa F, van Klaveren D, James S, Heg D, Räber L, Feres F, et al. Derivation and validation of the predicting bleeding complications in patients undergoing stent implantation and subsequent dual antiplatelet therapy (PRECISE-DAPT) score: A pooled analysis of individual-patient datasets from clinical trials. *Lancet.* 2017;389:1025–34.

55. Yeh RW, Secemsky EA, Kereiakes DJ, Normand SL, Gershlick AH, Cohen DJ, et al. Development and Validation of a Prediction Rule for Benefit and Harm of Dual Antiplatelet Therapy Beyond 1 Year After Percutaneous Coronary Intervention. *JAMA.* 2016;315:1735–49.

56. Wiviott SD, Braunwald E, McCabe CH, Montalescot G, Ruzyllo W, Gottlieb S, et al. Prasugrel versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med.* 2007;357:2001–15.

57. Husted S, James S, Becker RC, Horrow J, Katus H, Storey RF, et al. Ticagrelor versus clopidogrel in elderly patients with acute coronary syndromes: A substudy from the prospective randomized PLATelet inhibition and patient Outcomes (PLATO) trial. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes.* 2012;5:680–8.

58. Bonaca MP, Bhatt DL, Cohen M, Steg PG, Storey RF, Jensen EC, et al. Long-term use of ticagrelor in patients with prior myocardial infarction. *N Engl J Med.* 2015;372:1791–800.

59. Gimbel M, Qaderdan K, Willemsen L, Hermanides R, Bergmeijer T, de Vrey E, et al. Clopidogrel versus ticagrelor or prasugrel in patients aged 70 years or older with non-ST-elevation acute coronary syndrome (POPular AGE): The randomised, open-label, non-inferiority trial. *Lancet.* 2020;395:1374–81.

60. KraleV S, Schneider K, Lang S, Süsselbeck T, Borggrefe M. Incidence and severity of coronary artery disease in patients with atrial fibrillation undergoing first-time coronary angiography. *PLoS One*. 2011;6:e24964.
61. Hansen ML, Sørensen R, Clausen MT, Fog-Petersen ML, Raunsø J, Gadsbøll N, et al. Risk of bleeding with single, dual, or triple therapy with warfarin, aspirin, and clopidogrel in patients with atrial fibrillation. *Arch Intern Med*. 2010;170:1433–41.
62. Potpara TS, Mujovic N, Proietti M, Dagres N, Hindricks G, Collet JP, et al. Revisiting the effects of omitting aspirin in combined antithrombotic therapies for atrial fibrillation and acute coronary syndromes or percutaneous coronary interventions: Meta-analysis of pooled data from the PIONEER AF-PCI, REDUAL PCI, and AUGUSTUS trials. *Europace*. 2020;22:33–46.
63. Bencivenga L, Komici K, Corbi G, Cittadini A, Ferrara N, Rengo G. The management of combined antithrombotic therapy in patients with atrial fibrillation undergoing percutaneous coronary intervention: a particularly complex challenge, especially in the elderly. *Front Physiol*. 2018;9:876.
64. Galli M, Andreotti F, Porto I, Crea F. Intracranial haemorrhages vs. stent thromboses with direct oral anticoagulant plus single antiplatelet agent or triple antithrombotic therapy: A meta-analysis of randomized trials in atrial fibrillation and percutaneous coronary intervention/acute coronary syndrome patients. *Europace*. 2020;22:538–46.
65. 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;41:407–77.
66. Kanenawa K, Yamaji K, Tashiro H, Morimoto T, Hiromasa T, Hayashi M, et al. Frailty and bleeding after percutaneous coronary intervention. *Am J Cardiol*. 2021;148:22–9.
67. Galli M, Franchi F, Rollini F, Angiolillo DJ. Role of platelet function and genetic testing in patients undergoing percutaneous coronary intervention. *Trends Cardiovasc Med*. 2023;33:133–8.
68. Galli M, Benenati S, Capodanno D, Franchi F, Rollini F, D'Amario D, et al. Guided versus standard antiplatelet therapy in patients undergoing percutaneous coronary intervention: A systematic review and meta-analysis. *Lancet*. 2021;397:1470–83.
69. Galli M, Benenati S, Franchi F, Rollini F, Capodanno D, Biondi-Zoccai G, et al. Comparative effects of guided vs. potent P2Y12 inhibitor therapy in acute

coronary syndrome: A network meta-analysis of 61,898 patients from 15 randomized trials. *Eur Heart J*. 2022;43:959–67.

70. Andrade C, Sandarsh S, Chethan KB, Nagesh KS. Serotonin reuptake inhibitor antidepressants and abnormal bleeding: A review for clinicians and a reconsideration of mechanisms. *J Clin Psychiatry*. 2010;71:1565–75.

71. de Alencar Neto JN. Morphine, Oxygen, nitrates, and mortality reducing pharmacological treatment for acute coronary syndrome: an evidence-based review. *Cureus*. 2018;10:e2114.

72. Tarkin JM, Kaski JC. Vasodilator therapy: nitrates and nicorandil. *Cardiovasc Drugs Ther*. 2016;30(4):367–78.

73. Testa G, Ceccofiglio A, Mussi C, Bellelli G, Nicosia F, Bo M, et al. Hypotensive drugs and syncope due to orthostatic hypotension in older adults with dementia (syncope and dementia study). *J Am Geriatr Soc*. 2018;66(8):1532–7.

74. Alpert JS. Nitrate therapy in the elderly. *Am J Cardiol*. 1990;65(15):J23–7.

75. Andreassen C, Andersson C. Current use of beta-blockers in patients with coronary artery disease. *Trends Cardiovasc Med*. 2018;28(6):382–9.

76. Joseph P, Swedberg K, Leong DP, Yusuf S. The evolution of beta-blockers in coronary artery disease and heart failure (Part 1/5). *J Am Coll Cardiol*. 2019;74(6):672–82.

77. Motivala AA, Parikh V, Roe M, Dai D, Abbott JD, Prasad A, et al. Predictors, trends, and outcomes (among older patients ≥65 years of age) associated with beta-blocker use in patients with stable angina undergoing elective percutaneous coronary intervention: insights from the NCDR Registry. *JACC Cardiovasc Interv*. 2016;9(16):1639–48.

78. Huang BT, Huang FY, Zuo ZL, Liao YB, Heng Y, Wang PJ, et al. Meta-analysis of relation between oral beta-blocker therapy and outcomes in patients with acute myocardial infarction who underwent percutaneous coronary intervention. *Am J Cardiol*. 2015;115(11):1529–38.

79. Zhang XD, Li FF, Wen ZP, Liao XX, Du ZM. Renin-angiotensin system inhibitors in patients with coronary artery disease who have undergone percutaneous coronary intervention. *Ther Adv Cardiovasc Dis*. 2016;10(3):172–7.

80. Hoang V, Alam M, Addison D, Macedo F, Virani S, Birnbaum Y. Efficacy of angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin-receptor blockers in coronary artery disease without heart failure in the modern statin era: a meta-analysis of randomized-controlled trials. *Cardiovasc Drugs Ther.* 2016;30(2):189–98.
81. Turgutalp K, Bardak S, Helvacı I, Isguzar G, Payas E, Demir S, et al. Community-acquired hyperkalemia in elderly patients: risk factors and clinical outcomes. *Ren Fail.* 2016;38(9):1405–12.
82. Mukoyama M, Kuwabara T. Role of renin-angiotensin system blockade in advanced CKD: To use or not to use? *Hypertens Res.* 2022;45(7):1072–5.
83. Ziaeeian B, Fonarow GC. Statins and the prevention of heart disease. *JAMA Cardiol.* 2017;2(5):464.
84. Aeschbacher-Germann M, Kaiser N, Speierer A, Blum MR, Bauer DC, Del Giovane C, et al. Lipid-lowering trials are not representative of patients managed in clinical practice: a systematic review and meta-analysis of exclusion criteria. *J Am Heart Assoc.* 2023;12(2):e026551.
85. Ward NC, Watts GF, Eckel RH. Statin toxicity. *Circ Res.* 2019;124(2):328–50.
86. Damiani I, Corsini A, Bellosa S. Potential statin drug interactions in elderly patients: a review. *Expert Opin Drug Metab Toxicol.* 2020;16(11):1133–45.
87. Wiggins BS, Saseen JJ, Page RL 2nd, Reed BN, Sneed K, Kostis JB, et al. Recommendations for management of clinically significant drug-drug interactions with statins and select agents used in patients with cardiovascular disease: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation.* 2016;134(21):e468–95.
88. Ho CK, Walker SW. Statins and their interactions with other lipid-modifying medications: safety issues in the elderly. *Ther Adv Drug Saf.* 2012;3(1):35–46.
89. Thai M, Reeve E, Hilmer SN, Qi K, Pearson SA, Gnjdjic D. Prevalence of statin-drug interactions in older people: a systematic review. *Eur J Clin Pharmacol.* 2016;72(5):513–21.
90. Tonelli M, Lloyd AM, Bello AK, James MT, Klarenbach SW, McAlister FA, et al. Statin use and the risk of acute kidney injury in older adults. *BMC Nephrol.* 2019;20(1):103.

91. Cholesterol Treatment Trialists Collaboration. Efficacy and safety of statin therapy in older people: a meta-analysis of individual participant data from 28 randomised controlled trials. *Lancet*. 2019;393(10170):407–15.
92. Zhou Z, Ofori-Asenso R, Curtis AJ, Breslin M, Wolfe R, McNeil JJ, et al. Association of statin use with disability-free survival and cardiovascular disease among healthy older adults. *J Am Coll Cardiol*. 2020;76:17–27.
93. Thalmann I, Preiss D, Schlackow I, Gray A, Mihaylova B. Population-wide cohort study of statin use for the secondary cardiovascular disease prevention in Scotland in 2009–2017. *Heart*. 2023;109:388–95.
94. Nanna MG, Navar AM, Wang TY, Mi X, Virani SS, Louie MJ, et al. Statin use and adverse effects among adults >75 years of age: insights from the patient and provider assessment of lipid management (PALM) Registry. *J Am Heart Assoc*. 2018;7:e008546.
95. Stone NJ. Statins in secondary prevention: intensity matters. *J Am Coll Cardiol*. 2017;69:2707–9.
96. Awad K, Mohammed M, Zaki MM, Abushouk AI, Lip GYH, Blaha MJ, et al. Association of statin use in older people primary prevention group with risk of cardiovascular events and mortality: A systematic review and meta-analysis of observational studies. *BMC Med*. 2021;19:139.
97. 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;46:600–7.
98. Laufs U, Banach M, Mancini GBJ, Gaudet D, Bloedon LT, Sterling LR, et al. Efficacy and Safety of Bempedoic Acid in Patients With Hypercholesterolemia and Statin Intolerance. *J Am Heart Assoc*. 2019;8:e011662.
99. Bytyci I, Penson PE, Mikhailidis DP, Wong ND, Hernandez AV, Sahebkar A, et al. Prevalence of statin intolerance: A meta-analysis. *Eur Heart J*. 2022;43:3213–23.
100. Banach M, Penson PE, Farnier M, Fras Z, Latkovskis G, Laufs U, et al. Bempedoic acid in the management of lipid disorders and cardiovascular risk. 2023 position paper of the International Lipid Expert Panel (ILEP). *Prog Cardiovasc Dis*. 2023.

101. Zazzara MB, Palmer K, Vetrano DL, Carfi A, Onder G. Adverse drug reactions in older adults: A narrative review of the literature. *Eur Geriatr Med.* 2021;12:463–73.
102. Damluji AA, Forman DE, Wang TY, Chikwe J, Kunadian V, Rich MW, et al. Management of acute coronary syndrome in the older adult population: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation.* 2023;147:e32–62.
103. Bueno H. Managing end of life in intensive cardiac care units. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care.* 2022;11:198–200.
104. Krumholz HM. Post-hospital syndrome--an acquired, transient condition of generalized risk. *N Engl J Med.* 2013;368:100–2.
105. Lettieri C, Colombo P, Rosiello R, Morici N, Parogni P, Musumeci G, et al. A novel standard protocol of long-term follow-up shared with general practitioners after percutaneous coronary intervention: Appropriateness and economic impact. *G Ital Cardiol.* 2015;16:565–73.
106. Sabouret P, Lemesle G, Bellemain-Appaix A, Aubry P, Bocchino PP, Rafflenbeul E, et al. Post-discharge and long-term follow-up after an acute coronary syndrome: International Collaborative Group of CNCF position paper. *Arch Med Sci.* 2022;18:839–54.
107. Bencivenga L, Femminella GD, Ambrosino P, Bosco Q, De Lucia C, Perrotta G, et al. Role of frailty on cardiac rehabilitation in hospitalized older patients. *Aging Clin Exp Res.* 2022;34:2675–82.
108. Ibrahim K, Cox NJ, Stevenson JM, Lim S, Fraser SDS, Roberts HC. A systematic review of the evidence for deprescribing interventions among older people living with frailty. *BMC Geriatr.* 2021;21:258.
109. Wang H, Zhao T, Wei X, Lu H, Lin X. The prevalence of 30-day readmission after acute myocardial infarction: A systematic review and meta-analysis. *Clin Cardiol.* 2019;42:889–98.
110. Ibanez B, James S, Agewall S, Antunes MJ, Bucciarelli-Ducci C, Bueno H, et al. 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST segment elevation: The Task Force for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J.* 2018;39:119–77.

111. Baldasseroni S, Silverii MV, Pratesi A, Burgisser C, Orso F, Lucarelli G, et al. Cardiac Rehabilitation in Advanced AGE after PCI for acute coronary syndromes: Predictors of exercise capacity improvement in the CR-AGE ACS study. *Aging Clin Exp Res.* 2022;34:2195–203.
112. Salzwedel A, Jensen K, Rauch B, Doherty P, Metzendorf MI, Hackbusch M, et al. Effectiveness of comprehensive cardiac rehabilitation in coronary artery disease patients treated according to contemporary evidence-based medicine: Update of the Cardiac Rehabilitation Outcome Study (CROS-II). *Eur J Prev Cardiol.* 2020;27:1756–74.
113. Rauch B, Davos CH, Doherty P, Saure D, Metzendorf MI, Salzwedel A, et al. The prognostic effect of cardiac rehabilitation in the era of acute revascularisation and statin therapy: A systematic review and meta-analysis of randomized and non-randomized studies—The Cardiac Rehabilitation Outcome Study (CROS). *Eur J Prev Cardiol.* 2016;23:1914–39.
114. Khan Z, Musa K, Abumedian M, Ibekwe M. Prevalence of depression in patients with post-acute coronary syndrome and the role of cardiac rehabilitation in reducing the risk of depression: a systematic review. *Cureus.* 2021;13:e20851.
115. Silverii MV, Pratesi A, Lucarelli G, Fattirolli F. Cardiac rehabilitation protocols in the elderly. *Monaldi Arch Chest Dis.* 2020;90:1253.
116. Zhao E, Lowres N, Woolaston A, Naismith SL, Gallagher R. Prevalence and patterns of cognitive impairment in acute coronary syndrome patients: A systematic review. *Eur J Prev Cardiol.* 2020;27:284–93.
117. Li Y, Babazono A, Jamal A, Liu N, Yamao R. Population-Based Multilevel Models to Estimate the Management Strategies for Acute Myocardial Infarction in Older Adults with Dementia. *Clin Epidemiol.* 2021;13:883–92.
118. Lovell J, Pham T, Noaman SQ, Davis MC, Johnson M, Ibrahim JE. Self-management of heart failure in dementia and cognitive impairment: A systematic review. *BMC Cardiovasc Disord.* 2019;19:99.

CAPÍTULO 16

AMILOIDOSE CARDÍACA E CARDIOLOGIA: ESTRATÉGIAS PARA UM DIAGNÓSTICO PRECOCE E TRATAMENTO OTIMIZADO

Marcos Paulo Alves Ribeiro

RESUMO

A amiloidose cardíaca é uma condição progressiva e frequentemente subdiagnosticada, caracterizada pelo depósito extracelular de fibrilas amiloides no miocárdio, levando a disfunção cardíaca. Os dois principais tipos de amiloidose que afetam o coração são a amiloidose por transtirretina (ATTR), que pode ser hereditária ou tipo selvagem, e a amiloidose AL, associada a discrasias plasmocitárias. A cardiologia desempenha um papel essencial na identificação precoce da doença, no diagnóstico diferencial e no manejo clínico. O ecocardiograma, a ressonância magnética cardíaca com realce tardio por gadolínio e a cintilografia com radioisótopos específicos tornaram-se ferramentas fundamentais para a detecção da amiloidose cardíaca, muitas vezes reduzindo a necessidade de biópsia endomiocárdica. O tratamento da amiloidose cardíaca avançou consideravelmente nos últimos anos. No caso da amiloidose AL, a terapêutica baseia-se na supressão do clone plasmocitário por meio de quimioterapia e transplante de células-tronco hematopoéticas. Já na amiloidose ATTR, novos fármacos como tafamidis e patisiran demonstraram impacto na estabilização ou redução da progressão da doença, melhorando a qualidade de vida e a sobrevida dos pacientes. Além do tratamento específico, a abordagem cardiológica envolve o manejo das complicações associadas, como insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada, arritmias e distúrbios de condução. O seguimento multidisciplinar é importante para otimizar os desfechos clínicos. O reconhecimento da amiloidose cardíaca como uma causa relevante de insuficiência cardíaca, especialmente em idosos e pacientes com hipertrofia ventricular inexplicada, reforça a importância da cardiologia na investigação e no encaminhamento adequado desses casos. A conscientização sobre a doença e a incorporação de novas ferramentas diagnósticas podem contribuir para um diagnóstico mais precoce e um tratamento mais eficaz, impactando significativamente a morbimortalidade dos pacientes.

Palavras-chave: Amiloidose cardíaca. Cardiomiopatias. Diagnóstico por imagem. Depósitos de amiloide. Terapia molecular.

1. INTRODUÇÃO

A amiloidose sistêmica compreende uma família de doenças causadas pela deposição de proteínas fibrilares mal dobradas no espaço extracelular. Mais de 30 proteínas precursoras diferentes podem sofrer transformação molecular substancial para formar fibrilas amiloides in vivo. As doenças resultantes são classificadas e apresentam um fenótipo clínico relacionado à proteína em questão^{1,2}. Dois tipos de amiloide comumente infiltram o coração: amiloidose de cadeia leve de imunoglobulina (AL) e amiloidose de transtirretina (ATTR). O envolvimento cardíaco é a principal causa de morbidade e mortalidade na amiloidose sistêmica, independentemente da patogênese subjacente da produção de amiloide³.

A amiloidose cardíaca é uma doença miocárdica caracterizada pela infiltração extracelular de amiloide por todo o coração. O processo infiltrativo resulta em espessamento da parede biventricular, com remodelação ventricular concêntrica e baixo débito cardíaco. A elevação subsequente da pressão nos átrios está associada à dilatação atrial³. Os vasos intramiocárdicos são frequentemente infiltrados por amiloide, causando redução da perfusão miocárdica. O sistema de condução também é interrompido, com arritmias atriais – fibrilação, flutter ou taquicardia atrial – e atrasos na condução atrioventricular sendo comuns. Arritmias ventriculares também podem ocorrer, embora taquicardia ventricular sustentada seja identificada com pouca frequência⁴.

2. AMILOIDOSE AL CARDÍACA

A amiloidose de cadeia leve é consequente de um distúrbio proliferativo de células plasmáticas clonais, em que cadeias leves de imunoglobulina mal dobradas são depositadas como fibrilas amiloides em vários órgãos, incluindo o coração, em cerca de metade dos casos. A disfunção cardíaca na amiloidose AL resulta da infiltração extracelular do miocárdio, mas muitas vezes também evidências indicam um efeito cardiotoxico, exercido por agregados de cadeia leve pré-fibrilares. A gravidade da disfunção cardíaca é o principal determinante da morbidade e mortalidade³.

A amiloidose de cadeia leve é o tipo mais comumente diagnosticado de amiloidose cardíaca. Um ou muitos sistemas de órgãos vitais podem estar envolvidos, como rins, fígado, sistemas nervosos periférico e autônomo e tecidos moles. O coração é, na maioria das vezes, afetado, sendo o único órgão clinicamente envolvido em alguns pacientes. Sua apresentação clínica reflete a deposição multissistêmica variável de amiloide. Exames podem indicar infiltração amiloide de tecido mole e pequenos vasos, incluindo macroglossia, púrpura periorbital, aumento da glândula submandibular e distrofia ungueal. Fadiga e perda de peso são comuns. Infiltração hepática ou esplênica pode causar organomegalia palpável. A disfunção renal é comum, geralmente se apresentando como proteinúria de alcance nefrótico⁴.

A amiloidose cardíaca precoce é um grande desafio diagnóstico. As características clássicas da insuficiência cardíaca congestiva – do lado direito – podem não ser evidentes até que a doença cardíaca esteja muito avançada. Pressão venosa jugular elevada, um terceiro som cardíaco, hepatomegalia e edema periférico podem ser muito sutis ou ausentes em pacientes que já começaram a tomar diuréticos. A neuropatia periférica é relativamente comum, apresentando-se com parestesia ou disestesia. A neuropatia autonômica é uma pista diagnóstica importante, manifestando-se como hipotensão ortostática, diarreia e constipação alternadas e disfunção erétil³.

Imunoglobulina monoclonal ou cadeias leves livres podem ser identificadas no soro e/ou urina de pelo menos 95% dos pacientes usando ensaios sensíveis, mas são perdidas na eletroforese sérica de rotina. A ausência de um clone detectável é problemática para o diagnóstico e monitoramento da resposta ao tratamento⁴.

3. AMILOIDOSE TRANSTIRRETINA CARDÍACA

A transtirretina é uma proteína plasmática derivada do fígado que, em sua forma selvagem (wt), é precursora da fibrila amiloide na síndrome não hereditária, de início tardio, predominantemente masculina da amiloidose ATTRwt cardíaca. Variantes genéticas da transtirretina estão associadas às síndromes herdadas dominantemente de polineuropatia amiloide familiar e cardiomiopatia amiloide familiar, que podem se apresentar a partir da idade adulta jovem. O prognóstico da amiloidose ATTR cardíaca é melhor do que a amiloidose AL cardíaca, com sobrevida média tipicamente de 3 a 5 anos a partir do diagnóstico⁵.

3.1 Amiloidose transtirretina tipo selvagem

A amiloidose não hereditária relacionada à transtirretina é comumente referida como amiloidose sistêmica senil (ASS), devido a sua idade tardia de início – geralmente após os 70 anos de idade. A ATTRwt tem uma forte predominância masculina, com expressão entre 25 e 50:1 (masculino:feminino)⁶. A verdadeira prevalência da amiloidose ATTRwt é desconhecida, mas é provável que seja subdiagnosticada em muitos casos. Sua prevalência está aumentando com o envelhecimento da população e o surgimento de ferramentas de diagnóstico, incluindo ressonância magnética cardiovascular (RMC) e cintilografia com ácido tecnécio-99m-3,3-difosfono-1,2-propanodicarboxílico (99m Tc -DPD)^{7,8}.

Apesar de ser uma doença sistêmica, o coração é, muitas vezes, o único órgão clinicamente envolvido, com exceção da síndrome do túnel do carpo e de alguns outros distúrbios musculoesqueléticos – incluindo a estenose do canal lombar, que pode preceder os sintomas cardíacos em 10 a 15 anos. Uma discrasia incidental de células plasmáticas clonais está presente em até um quarto dos pacientes com amiloidose ATTRwt, refletindo seus anos avançados e aumentando a possibilidade de amiloidose AL⁹. Uma

biópsia cardíaca é necessária, nesse caso, para obter um diagnóstico definitivo⁸.

3.2 Amiloidose hereditária por transtirretina

O gene da transtirretina (TTR) está localizado no cromossomo 18 e contém quatro exons e cinco íntrons. Existem mais de 120 mutações no gene TTR, a maioria das quais codifica variantes patogênicas de TTR com potencial amiloidogênico aumentado. No entanto, apenas algumas dessas variantes são responsáveis pela maioria dos casos de ATTR hereditária (ATTRv) em todo o mundo, principalmente Val30Met, Thr60Ala, Ser77Tyr e Val122Ile. O local específico de uma substituição de aminoácido determina o fenótipo da doença. A herança é autossômica dominante com penetrância variável e a correlação entre genótipo e fenótipo é forte para certas mutações, enquanto, em outras, as características clínicas podem apresentar grande variação, mesmo dentro de uma determinada família^{10,11}.

O início ocorre a partir dos 30 anos, sendo mais comum após os 40 anos. Em algumas formas, a neuropatia periférica ou disfunção autonômica pode predominar, com amiloide cardíaco ausente ou limitado ao sistema de condução. A mutação prevalente no Reino Unido e nos Estados Unidos – Thr60Ala (substituição de alanina por treonina na posição 60) – pode apresentar cardiomiopatia predominante, caracterizada por insuficiência cardíaca e distúrbios do sistema de condução, disfunção autonômica ou neuropatia periférica, ou qualquer combinação dessas características¹².

A variante TTR Val30Met é a causa mais comum de polineuropatia amiloide familiar no mundo, com focos maiores em Portugal, Japão e Suécia. A doença geralmente se apresenta com neuropatia periférica e autonômica sem envolvimento cardíaco, especialmente em pacientes com menos de 50 anos de idade, embora a amiloidose cardíaca ocorra nos mais velhos¹³. Mundialmente, um polimorfismo que compreende a substituição de isoleucina por valina na posição 122 (Val122Ile) é notável. Cerca de 4% dos afro-americanos e possivelmente uma proporção semelhante de afro-caribenhos são heterozigotos para essa variante, que parece estar associada a um risco muito maior de desenvolver amiloidose ATTR cardíaca de início tardio, que não apresenta diferenças clínicas da forma selvagem¹⁴.

Existe uma alta prevalência de doença cardíaca hipertensiva nessa população, o que pode levar a um possível diagnóstico de amiloidose negligenciado. A presença de espessamento ventricular direito, a ausência de hipertrofia ventricular esquerda no eletrocardiograma (ECG) e o achado clínico de insuficiência cardíaca direita –particularmente se houver histórico de síndrome do túnel do carpo – devem sugerir o diagnóstico¹⁴.

4. CENÁRIOS CLÍNICOS COMUNS DA AMILOIDOSE CARDÍACA

4.1 Amiloidose cardíaca e condições ortopédicas

É comum que em pacientes com ATTR cardíaca a deposição de amiloide seja observada em estruturas de tecidos moles (ligamentos), além do tecido miocárdico, levando à síndrome do túnel do carpo, estenose espinhal lombar ou ruptura do tendão do bíceps¹⁵⁻¹⁷. Entre essas condições, a síndrome do túnel do carpo (STC) é a mais frequente na população ATTR cardíaca¹⁸. A fisiopatologia subjacente ainda não está clara. Foi sugerido que estímulos mecânicos repetidos em ligamentos e miocárdio podem favorecer a deposição de amiloide, mas ainda não existe evidência científica. Um estudo descobriu que o histórico de STC estava presente em 14% dos pacientes ATTRv e 25% dos pacientes ATTRwt, significativamente maior em comparação à população em geral (4,1%). A STC era com frequência bilateral e ocorria de 5 a 9 anos antes do diagnóstico de amiloidose cardíaca. Em pacientes AL, nenhum sinal de aumento da incidência de STC foi observado¹⁹.

Nos últimos anos, pesquisadores têm desenvolvido estratégias para detecção precoce de doenças, incluindo análise de espécimes de liberação do túnel do carpo. Em uma coorte de 98 adultos submetidos a cirurgia de liberação do túnel do carpo, por exemplo, 10 pacientes apresentaram biópsia tenossinovial positiva para presença de amiloide (7 ATTR, 2 AL e 1 não tipado) após coloração com vermelho Congo. Apenas dois pacientes apresentaram envolvimento cardíaco (1 amiloidose AL e 1 ATTR) no momento da triagem para amiloidose cardíaca, para um rendimento geral de 2%. Interessante mencionar que apenas aqueles com biópsia tenossinovial positiva foram submetidos a triagem para amiloidose cardíaca, e isso pode explicar a baixa prevalência de envolvimento cardíaco nessa população²⁰.

Fosbøl et al²¹ tentaram avaliar o risco de amiloidose futura associada à STC usando um registro de pacientes submetidos à cirurgia de liberação do túnel do carpo e comparando-os a uma coorte pareada por sexo e idade da população em geral. Eles descobriram que a incidência absoluta de amiloidose futura, diagnosticada entre pacientes com STC, é baixa, mas significativamente maior em comparação com a população em geral. Além disso, a população com STC apresentou um risco maior de insuficiência cardíaca (IC), com um risco de 1,5 vezes maior que o dos indivíduos de controle e uma incidência cumulativa de 4% em 10 anos. No entanto, a associação da STC com insuficiência cardíaca não afetou negativamente a mortalidade precoce quando comparada a uma população com IC sem STC.

Esses resultados foram confirmados em um estudo que avaliou a associação de cirurgia de liberação do túnel do carpo anterior e desfechos cardiovasculares em pacientes submetidos a implante de marcapasso permanente. Os autores descobriram que a cirurgia de liberação do túnel do carpo anterior estava associada ao aumento do risco de IC de início recente e ao aumento do risco de amiloidose diagnosticada após implante de

marcapasso. Nenhuma associação entre a cirurgia de liberação do túnel do carpo anterior e aumento da mortalidade, no entanto, pode ser estabelecida²².

Os resultados do estudo Cardiac Amyloidosis Carpal Tunnel Syndrome (CACTUS)²³ – um ensaio projetado para determinar a prevalência de amiloidose cardíaca não diagnosticada em pacientes de 5 a 15 anos após cirurgia de liberação do túnel do carpo bilateral – identificaram 250 indivíduos (50% mulheres), com idade média de 70 anos, com cirurgia de liberação do túnel do carpo bilateral anterior, que foram avaliados para amiloidose cardíaca por meio de ecocardiografia, cintilografia óssea e estudos de proteína monoclonal. A amiloidose cardíaca foi diagnosticada em quase 5% dos pacientes. Todos os casos correspondiam à amiloidose transtirretina do tipo selvagem (ATTRwt). Segundo os pesquisadores, ao focar em homens ≥ 70 anos, a prevalência de amiloidose cardíaca não diagnosticada subiu para 21,5%, desempenhando, portanto, um papel potencial para triagem sistemática nessa população. A maioria dos diagnósticos de ATTRwt (10 de 12 pacientes), por sua vez, tinha a doença em estágio muito inicial.

Mundialmente, as condições ortopédicas são muito comuns em pacientes afetados por amiloidose cardíaca, com predominância de ATTR. Em estudo, Rubin et al²⁴ verificaram que 25,9% e 18,8% dos pacientes com ATTRwt e ATTRv, respectivamente, foram submetidos a artroplastia de quadril ou joelho. Em comparação com a população em geral, os procedimentos cirúrgicos foram significativamente mais comuns entre pacientes com ATTR. Quanto a outros distúrbios musculoesqueléticos, a artroplastia ocorreu antes do diagnóstico de ATTR, e sendo de forma significativa mais comum em pacientes com AL em comparação à população em geral. Nesse caso, um histórico de cirurgia ortopédica multidistrital deve ser considerado um sinal de alerta para suspeita de amiloidose ATTR.

4.2 Amiloidose cardíaca e estenose aórtica

É bem conhecido que a estenose aórtica (EA) e a ATTRwt compartilham o mesmo contexto epidemiológico, pois sua prevalência é alta em pacientes do sexo masculino a partir dos 80 anos. Mas, se isso representa uma associação epidemiológica simples ou uma relação causal ainda não se tem resposta. Segundo Rapezzi et al²⁵, existem três hipóteses principais capazes de explicar a associação entre essas duas condições:

- I. uma incidência dependente da idade de ambas as doenças, envolvendo assim os mesmos subgrupos da população;
- II. a deposição amiloide envolve a válvula aórtica, promovendo ou acelerando a degeneração valvar;
- III. a própria EA pode desencadear ou causar amiloidose cardíaca por transtirretina, aumentando o estresse de cisalhamento da parede do ventrículo esquerdo (VE).

A questão é relevante, pois ambas as doenças carregam uma alta carga de morbidade e mortalidade e o efeito de sua coexistência no prognóstico dos pacientes não foi totalmente esclarecido, embora dados sugiram que as opções de tratamento da EA melhoram a sobrevivência, mesmo em pacientes afetados por amiloidose cardíaca e, por isso, não devem ser descartadas. Além disso, juntamente com o envelhecimento da população, o número absoluto de pessoas afetadas é considerável e representa um problema de saúde pública na maioria dos países desenvolvidos²⁶.

A prevalência de ATTRwt entre coortes de estenose aórtica é variável entre 4% e 16%, influenciada principalmente pela idade média da população dos estudos e pelos critérios diagnósticos ou exames de imagem usados para o diagnóstico²⁷. Em um estudo, Treibel et al²⁸ inscreveram prospectivamente 146 pacientes com EA grave, que precisavam de substituição cirúrgica da válvula, e realizaram biópsias miocárdicas intraoperatórias, encontrando uma prevalência de 6% de amiloidose cardíaca de transtirretina oculto. O pequeno estudo prospectivo de centro único de Longhi et al²⁹, foi realizada uma cintilografia com ácido 99mTc-3,3-difosfono-1,2-propanodicarboxílico (DPD) para detectar amiloidose cardíaca de ATTR oculto com base em características ecocardiográficas. Um total de 43 pacientes idosos com EA foi encaminhado para substituição da valva aórtica (cirúrgica ou transcater), incluindo uma ou mais dessas características: aumento da espessura das valvas atrioventriculares, septo interatrial ou parede livre do ventrículo direito, derrame pericárdico e faíscas granulares miocárdicas. Cinco dos 43 pacientes inscritos apresentaram pelo menos uma bandeira vermelha no ecocardiograma e todos eles demonstraram alta captação cardíaca na cintilografia com 99mTc-DPD.

Porcentagens semelhantes são relatadas em estudos clínicos mais recentes em que a busca sistemática de amiloidose cardíaca associada à EA foi feita usando técnicas de imagem multimodal^{26,30}. Todos confirmaram que a cintilografia óssea mostra uma melhor sensibilidade para detectar ATTR do que a ressonância magnética cardíaca (RMC), mesmo na presença de anormalidades valvares. Recentemente, a tomografia computadorizada (TC) foi abordada como uma ferramenta emergente adicional para identificar amiloidose cardíaca em pacientes com EA. Em um único estudo de centro de referência terciário, uma aquisição pós-contraste adicional para avaliação do volume extracelular (ECV) foi adicionada à avaliação de rotina da TC para planejamento da substituição da válvula aórtica transcater. Todos pacientes também foram submetidos à cintilografia óssea. O ECV medido pela TC mostrou uma boa correlação com o escore de Perugini, sugerindo que essa técnica pode detectar amiloidose cardíaca e EA de forma confiável, além de quantificar o grau de infiltração³¹.

Atualmente, os esforços dos pesquisadores têm se concentrado na identificação de características clínicas, bioquímicas, eletrocardiográficas e ecocardiográficas, com potencial de auxiliar a levantar a suspeita de

amiloidose cardíaca subjacente em pacientes com EA. Embora algumas características instrumentais possam ser compartilhadas por ambas as condições – como hipertrofia do VE –, a identificação de múltiplas características distintas deve desencadear um trabalho diagnóstico para amiloidose cardíaca²⁶.

O sistema de pontuação RAISE foi desenvolvido em um estudo internacional multicêntrico, que inscreveu pacientes encaminhados para substituição da válvula aórtica transcater, incluindo cinco domínios: remodelação do VE (hipertrofia do VE e/ou disfunção diastólica, 1 ponto); idade avançada (>85 anos, 1 ponto); lesão cardíaca (troponina I de alta sensibilidade sérica >20 ng/L, 1 ponto); envolvimento sistêmico (síndrome do túnel do carpo, 3 pontos); e remodelação elétrica (bloqueio do ramo direito, 2 pontos ou baixa voltagem do QRS, 1 ponto). Os autores sugerem que pontuações ≥ 2 pontos promovam investigação adicional por cintilografia óssea e avaliação de cadeia leve graças a uma alta sensibilidade (93,6%), mas pontuações ≥ 3 pontos mostram uma melhor especificidade (84% vs. 52%)²⁶.

4.3 Amiloidose cardíaca e cintilografia óssea por motivos não cardíacos

Estudos que investigam a prevalência de captação cardíaca em indivíduos submetidos à cintilografia óssea, por razões oncológicas ou reumatológicas, fornecem dados mais confiáveis sobre a prevalência de amiloidose cardíaca na população em geral. Aimo et al³² realizaram uma meta-análise sistemática de estudos publicados e encontraram uma prevalência de amiloidose cardíaca entre pacientes submetidos à cintilografia óssea por razões não cardíacas de 1%, com maior probabilidade em homens e prevalência crescente com a idade.

Em 2014, Longhi et al³³ publicaram o maior estudo sobre o tema, analisando retrospectivamente 12.400 cintilografias ósseas 99mTc-DPD feitas para indicações oncológicas (95%) ou reumatológicas (5%) em pessoas com mais de 65 anos. A captação inesperada do traçador miocárdico estava presente em 0,36% dos pacientes, atingindo 1,4% entre participantes do sexo masculino, com mais de 80 anos. Destes, 14 pacientes com, em média, de 82 anos foram submetidos a uma avaliação cardiológica abrangente, incluindo eletrocardiograma (ECG), ecocardiograma e biópsia endomiocárdica em casos selecionados.

Cinco pacientes tiveram um diagnóstico de ATTRwt, e 1 paciente foi considerado portador de ATTRv. Apesar do pequeno número de diagnósticos definitivos de amiloidose cardíaca ATTR, este estudo destacou pela primeira vez a possibilidade de identificação pré-clínica de pacientes com amiloidose cardíaca ATTR em uma população não selecionada³³. Um estudo subsequente avaliou a prevalência de captação do traçador miocárdico em cintilografias ósseas em uma coorte mais velha, encontrando uma porcentagem maior de cintilografias positivas inesperadas (3,88% dos

homens com mais de 75 anos). A captação cardíaca foi associada a um risco maior de hospitalização por IC durante o acompanhamento³⁴.

Um estudo mais recente, Cuscaden et al³⁵ identificaram uma prevalência de 0,43% de captação cardíaca em uma coorte heterogênea de mais de 3.000 pacientes, que foram submetidos a cintilografia óssea com 99mTc-hidroxiometildifosfonato por razões não cardiológicas. Os dados confirmaram que a prevalência aumenta com a idade, sendo maior em homens do que em mulheres (1,44% vs. 0,17% em indivíduos com mais de 65 anos). Quase 29% dos pacientes tinham menos de 65 anos, mas nenhum deles tinha captação cardíaca, reforçando o conceito de que cintilografias ósseas positivas em indivíduos mais jovens são bastante raras.

Este estudo também destacou uma correlação positiva entre exames positivos e espessura da parede septal medida por ecocardiografia, assim como entre a massa do VE e a quantidade de captação de HMDP (medida pela razão coração/corpo inteiro). Inversamente, o grau de captação do traçador se correlacionou negativamente com a FEVE, sugerindo que a maior captação de HMDP está associada a doença mais avançada. No entanto, nesta população, exames positivos de HMDP foram marcadores substitutos de ATTR, já que a amiloidose AL não foi sistematicamente excluída, representando uma possível variável de confusão³⁵.

4.4 Amiloidose cardíaca e insuficiência cardíaca

Atualmente, a insuficiência cardíaca (IC) representa um problema considerável de saúde pública, pois afeta cerca de 5% da população geral, com idade ≥ 60 anos. A IC com fração de ejeção preservada (ICFep) é responsável por quase metade dos diagnósticos de IC, somente nos Estados Unidos. Até o momento, poucos tratamentos demonstraram reduzir eventos cardiovasculares ou mortalidade na população geral com ICFep. Por isso, é importante excluir uma possível causa específica de ICFep, especialmente se terapias modificadoras da doença estiverem disponíveis³⁶. A ICFep está fortemente correlacionada com a amiloidose cardíaca, uma vez que sua fisiopatologia é caracterizada pelo aumento da rigidez miocárdica, causando um relaxamento do VE prejudicado, levando a uma alta pressão diastólica final do VE e ao enchimento ventricular prejudicado³⁷.

Mohammed et al³⁸ descobriram que a prevalência ajustada por idade e sexo de ATTRwt é maior em pacientes com ICFep do que em indivíduos controle, na triagem histológica em espécimes de autópsia do VE, a amiloidose cardíaca passou a ser considerada uma etiologia comum nesses pacientes, em vários estudos clínicos subsequentes. Deve-se notar que pequenas quantidades de ATTR são observadas na análise autóptica de corações de pacientes idosos, mas sua contribuição para a carga da ICFep ainda não está clara. Se a desregulação neuro-humoral e o desequilíbrio metabólico identificados na população com ICFep podem causar uma desestabilização das moléculas de ATTRwt ou se o efeito citotóxico e

profibrótico da deposição primária de fibrilas amiloides pode causar a disfunção diastólica subjacente à doença é uma questão em aberto.

Em seu estudo, Gonzalez-Lopez et al³⁹ examinaram prospectivamente uma população de 120 pacientes com mais de 60 anos de idade, internados no hospital em decorrência da ICfEp, onde foi realizada uma cintilografia com 99mTc-DPD. Os pesquisadores identificaram uma captação cardíaca intensa (grau 2 ou 3) em cerca de 13% dos casos. Destes, não foi encontrado nenhum portador de uma mutação genética do gene da ATTR. Somente quatro pacientes foram submetidos à confirmação por biópsia endomiocárdica e a AL não foi sistematicamente excluída.

Posteriormente, uma abordagem de imagem cardiovascular multimodal foi testada, com o objetivo de fenotipar uma população de pacientes com mais de 65 anos com ICfEp. Neste estudo, 49 pacientes internados no hospital por sinais e sintomas de IC e FEVE >45%, sem evidência de doença arterial coronária, foram submetidos a uma avaliação com procedimentos de imagem cardiovascular disponíveis, incluindo ecocardiografia, RMC e cintilografia com 99mTc-DPD. Os pesquisadores encontraram uma prevalência de 18% em ATTR, sendo 12% correspondente à cardiomiopatia AL e 6% à cardiomiopatia hipertrófica. Uma combinação de RMC e cintilografia com 99mTc-DPD, além de avaliação bioquímica, clínica e ecocardiográfica, ampliou a possibilidade de os médicos caracterizarem essa população, indicando que a ICfEp é um grupo complexo e heterogêneo em etiologia e fisiopatologia⁴⁰.

O estudo de Lindmark et al⁴¹ investigou a prevalência de ATTR em uma população com insuficiência cardíaca e hipertrofia miocárdica. Para isso, foi realizada uma cintilografia com 99mTc em uma coorte não selecionada de pacientes com idade, em média de 84 anos; insuficiência cardíaca, independentemente da fração de ejeção; e aumento da espessura da parede – definida como septo interventricular >14 mm. Quatorze dos 86 pacientes analisados apresentaram captação cardíaca de grau 2 ou 3 na cintilografia óssea, enquanto cinco pacientes tiveram captação de grau 1. Apenas um paciente apresentou mutação no gene TTR. Todos foram avaliados com amostras de sangue e urina para excluir amiloidose AL. Embora seja um protocolo diferente de recrutamento de pacientes, esses dados parecem estar de acordo com os anteriores. O estudo se concentrou em pacientes com hipertrofia miocárdica, sugerindo que a doença não poderia ser confinada apenas à ICfEp, já que mais da metade da coorte tinha fração de ejeção <50%.

4.5 Distúrbios da amiloidose cardíaca e das células plasmáticas

A incidência de amiloidose AL é de aproximadamente 0,8%/100.000 habitantes e o envolvimento cardíaco sintomático parece estar presente em 30% a 50% dos casos⁴². A maioria dos pacientes não apresenta mieloma múltiplo e, na maioria dos casos, a discrasia de células plasmáticas subjacente seria classificada como gamopatia monoclonal de significado

indeterminado. A amiloidose AL pode de fato complicar cerca de 10% a 15% dos casos de distúrbios de células plasmáticas⁴³. A amiloidose cardíaca é um dos principais parâmetros de impacto na sobrevivência na amiloidose AL, portanto, um reconhecimento precoce dos sinais de doença cardíaca deve representar uma meta essencial para iniciar o mais rápido possível uma terapia específica⁴⁴.

A triagem de uma discrasia de células plasmáticas, por meio da avaliação da eletroforese de proteínas séricas e urinárias com imunofixação e cadeias leves livres séricas, corresponde a uma parte essencial do trabalho diagnóstico em pacientes com suspeita de amiloidose cardíaca⁴⁵. Por outro lado, falta um consenso sistemático sobre como e quando rastrear a amiloidose cardíaca em distúrbios de células plasmáticas. Pacientes com amiloidose AL sem envolvimento cardíaco no início do estudo devem ser acompanhados pelo menos uma vez por ano para descartar o início de amiloidose cardíaca, especialmente naqueles sem uma boa resposta hematológica ao tratamento⁴⁶.

Além disso, pacientes com gamopatia monoclonal sem amiloidose AL devem ser submetidos a avaliações cardiológicas periódicas, embora a carga epidemiológica da doença torne isso desafiador. Por isso, alguns autores sugerem rastrear o envolvimento pré-sintomático do órgão amiloide por meio da avaliação de biomarcadores laboratoriais, como, por exemplo, NT-proBNP, albuminúria, fosfatase alcalina⁴⁷. Biomarcadores cardíacos – NT-proBNP e troponina – desempenham um papel essencial no diagnóstico e na estimativa do prognóstico na amiloidose cardíaca AL, mesmo na ausência de envolvimento cardíaco evidente definido por critérios padrão^{44,48}.

Sherpley et al⁴⁹ conduziram um estudo observacional prospectivo em pacientes em estágio I da Mayo – peptídeo natriurético tipo B N-terminal <332 ng/L, troponina cardíaca de alta sensibilidade <55 ng/L – sem envolvimento cardíaco no ecocardiograma. Todos os pacientes também foram submetidos a RMC, que documentou sinais de amiloidose cardíaca em 28% dos pacientes. Na análise multivariada, o peptídeo natriurético tipo B N-terminal >152 ng/L e o envolvimento cardíaco na RMC foram prognósticos. Nem todos os pacientes com NT-proBNP elevado apresentaram RMC anormal e vice-versa. Os autores consideram que o NT-proBNP pode detectar danos cardíacos por proteotoxicidade da cadeia leve antes da deposição amiloide estrutural (potencialmente detectada por RMC), enquanto alguns pacientes podem apresentar cadeias leves não proteotóxicas, onde as alterações estruturais já são evidentes na RMC. Este estudo, portanto, destaca a importância de combinar a avaliação cardiológica padrão com NT-proBNP e RMC, que desempenham um papel complementar e importante na definição do envolvimento cardíaco.

4.6 Hipertrofia da amiloidose cardíaca e do ventrículo esquerdo

A hipertrofia do VE é certamente uma das características mais reconhecidas da amiloidose cardíaca, embora sua presença seja

compartilhada em outras condições, como cardiomiopatia hipertrófica, doença de Anderson-Fabry e doença cardíaca hipertensiva. Estratégias foram desenvolvidas para detectar amiloidose cardíaca neste contexto. Por exemplo, um estudo de Maurizi et al⁵⁰ inscreveu prospectivamente 343 pacientes, com idade ≥ 40 anos, encaminhados para um centro terciário com diagnóstico ecocardiográfico prévio de cardiomiopatia hipertrófica. Todos foram submetidos a um teste genético de sequência de última geração, dos quais 11 resultaram positivos para uma mutação do gene TTR e 1 para mutação ApoA1.

Entre os pacientes restantes com mutação negativa, os autores avaliaram mais a fundo com análises laboratoriais, cintilografia óssea e biópsia abdominal de gordura aqueles que apresentaram pelo menos uma 'bandeira vermelha' para amiloidose cardíaca, incluindo derrame pericárdico, hipertrofia simétrica do VE ou textura granular brilhante do miocárdio, aumentando assim o número total de diagnósticos de amiloidose cardíaca para 32 pacientes. Os resultados indicaram que prevalência de amiloidose cardíaca aumentou com a idade, variando de 1% nas idades de 40 a 49 anos a 26% acima de 80 anos⁵⁰.

O papel das 'bandeiras vermelhas' ecocardiográficas tem sido amplamente investigado como uma abordagem preferível para o diagnóstico de amiloidose cardíaca. Boldrini et al⁵¹, por exemplo, propuseram uma pontuação ecocardiográfica multiparamétrica com uma precisão diagnóstica muito boa (área sob a curva 0,87, IC de 95%: 0,85–0,90) incluindo espessura relativa da parede, E/e' , TAPSE, deformação longitudinal e 'preservação apical' (definida como deformação longitudinal apical relativa $>1,0$, usando a equação $LS \text{ apical médio} / LS \text{ basal médio} + LS \text{ médio}$), dentro de uma subcoorte de pacientes com hipertrofia do VE e suspeita de amiloidose cardíaca.

Pesquisadores do estudo AC-TIVE⁵², por sua vez, avaliaram a prevalência de amiloidose cardíaca em uma população muito menos selecionada. Na Fase 1, foram analisados mais de 5.000 pacientes consecutivos, com idade ≥ 55 anos, submetidos a ecocardiografia de rotina para investigar a utilidade de 'bandeiras vermelhas' ecocardiográficas na detecção de amiloidose cardíaca entre a população em geral, procurando por ventrículos esquerdos hipertróficos e não dilatados com fração de ejeção preservada em primeiro lugar (compatíveis com amiloidose cardíaca).

Da população inicial do estudo, 1.169 exames eram compatíveis com amiloidose cardíaca e, entre eles, 381 exames sugeriam amiloidose cardíaca, com base na presença de 'bandeiras vermelhas' clínicas ou ecocardiográficas bem conhecidas. Neste contexto, o espessamento do septo interatrial foi a característica ecocardiográfica mais frequente, seguido por derrame pericárdico, padrão de enchimento restritivo do VE, aparência granular brilhante do miocárdio, válvulas atrioventriculares espessadas e padrão de preservação apical após análise de speckle-tracking⁵³.

Na Fase 2 do estudo AC-TIVE¹⁶, foi investigada a prevalência de amiloidose cardíaca entre pacientes com sinais de alerta ecocardiográficos, seguindo o fluxograma diagnóstico convencional para amiloidose cardíaca. Entre os 217 pacientes que concluíram o trabalho de diagnóstico, 62 receberam um diagnóstico final de amiloidose cardíaca, com uma prevalência estimada de quase 29%. As análises estatísticas mostraram que a preservação apical sozinha ou uma combinação de pelo menos dois sinais de alerta teve uma precisão diagnóstica >70%, fornecendo um guia para os médicos prossigam com testes adicionais para amiloidose cardíaca durante a ecocardiografia por qualquer motivo.

A RMC pode desempenhar um papel suplementar na avaliação instrumental da hipertrofia do VE. Além da avaliação morfológica e funcional das paredes miocárdicas, o exame oferece caracterização tecidual medindo T1 nativo e T2 nativo e volume extracelular. Essas três medidas foram comprovadas em outros estudos para adicionar um valor diagnóstico e prognóstico, mesmo na distinção de amiloidose AL e ATTR^{54,55}.

5. MÉTODOS DE DIAGNÓSTICO

O padrão ouro para o diagnóstico de amiloidose cardíaca é a demonstração de birrefringência verde-maçã na microscopia de luz polarizada do tecido corado com vermelho Congo. No entanto, técnicas menos invasivas podem ser usadas para aumentar o índice de suspeita desse diagnóstico.

5.1 Biomarcadores séricos

5.1.1 Biomarcadores séricos não específicos

O peptídeo natriurético tipo B (BNP) e o proBNP N-terminal (NT-proBNP) estão elevados em todos os casos de IC, mas podem estar desproporcionalmente altos na amiloidose cardíaca, devido à compressão direta dos cardiomiócitos e ao estresse causado pelo aumento das pressões de enchimento⁵⁶. Por isso, eles podem ser úteis na detecção do envolvimento cardíaco na amiloidose sistêmica ou na avaliação da gravidade da doença. Além disso, as medições seriadas de NT-proBNP auxiliam a avaliação dos resultados prognósticos pós-quimioterapia⁵⁷. A troponina T cardíaca (cTnT), outro indicador confiável de morte de cardiomiócitos, é um indicador prognóstico negativo útil na amiloidose cardíaca AL e ATTR⁵⁸.

5.1.2 Biomarcadores específicos de AL

A detecção de uma gamopatia monoclonal é obtida com o uso de medidas quantitativas de cadeia leve livre (FLC) séricas e urinárias e eletroforese de imunofixação (IFE)⁵⁸. A proporção de cadeias leves livres kappa/lambda deve ser calculada. Uma proporção kappa lambda anormal é <0,26 ou > 1,65 e está presente em mais de 90% dos casos de AL não tratados⁵⁶. É importante ressaltar que FLC e IFE elevados não são

marcadores específicos de AL, pois às vezes são elevados em wtATTR e casos de monogamopatia de significância indeterminada. Por isso, quando há preocupação com essa ambiguidade, testes mais específicos são necessários para determinar a composição do amiloide⁵⁸.

Uma biópsia de medula óssea é recomendada em todos os casos de suspeita de AL, para avaliar a porcentagem de células plasmáticas a fim de descartar mieloma múltiplo e outras causas hematológicas raras de deposição de amiloide⁵⁶. A Mayo Clinic desenvolveu um sistema de estadiamento para AL que incorpora NT-proBNP, troponinas e dFLC, que podem ser usados para avaliação prognóstica⁵⁹.

5.2 Eletrocardiografia

O achado característico do ECG de amiloidose cardíaca são complexos, com QRS de baixa voltagem nas derivações dos membros, com progressão pobre da onda R nas derivações precordiais⁶⁰. Embora útil quando presente, a ausência desse achado não deve aliviar a suspeita de amiloidose cardíaca, pois apenas 40% dos casos com ATTR comprovado por biópsia têm ECGs de baixa voltagem⁶¹. No entanto, a prevalência de ECGs de baixa voltagem depende muito da definição usada – um corte de $\leq 24,5$ mm de amplitude QRS nas derivações dos membros, por exemplo, fornece 80% de especificidade e 58,72% de sensibilidade na detecção de AL com envolvimento cardíaco. Portanto, a utilidade de um ECG de baixa voltagem como uma ferramenta de triagem é limitada por sua baixa sensibilidade⁶².

Apesar da maior infiltração cardíaca de amiloide no ATTR, o achado de baixa voltagem de ECG é muito mais comum em AL⁵⁶. Além disso, pacientes com a mutação Val122Ile são mais propensos a ter um ECG de baixa voltagem do que aqueles com ATTRwt, mas esse achado permanece incomum em ambas as formas de ATTR⁶³. Na realidade, um padrão de pseudoinfarto é o achado de ECG mais comum na amiloidose cardíaca do que baixas voltagens de QRS, sendo mais observado na amiloidose AL do que na ATTR^{63,64}. Os sinais de ECG de infarto com ou sem obstrução coronária são provavelmente resultado da deposição de amiloide nas artérias intramiocárdicas menores e na microcirculação⁶⁰.

Ao contrário dos complexos QRS na amiloidose cardíaca, as ondas P têm voltagem normal, mas são prolongadas com anormalidades morfológicas, indicativas de atraso de condução inter ou intra-atrial secundário à deposição de amiloide⁵⁶. Além disso, a fibrilação atrial (FA) é um achado comum, particularmente em AL e ATTRwt. Outras anormalidades de condução ocorrem, incluindo vários graus de bloqueios atrioventriculares e bloqueios de ramo⁶⁰.

5.3 Ecocardiografia

A amiloidose cardíaca causa espessamento concêntrico da parede biventricular que excede 15 mm, com espessura de parede maior que 18 mm, sendo muito mais comum em ATTR do que em AL⁵⁶. Um achado de aumento

da massa da parede ventricular no contexto de um ECG de baixa voltagem deve levantar suspeita de amiloidose cardíaca, pois o espessamento é devido à infiltração amiloide e não à verdadeira hipertrofia dos cardiomiócitos⁶⁵. Apesar de a ATTRwt causar espessamento estatisticamente significativo da parede ventricular no nível populacional, isso não pode ser usado para diferenciá-lo de ATTRv ou AL individualmente⁶⁶.

É importante ressaltar que a ecogenicidade na amiloidose cardíaca se eleva muito mais do que seria esperado na hipertrofia ventricular, e a textura miocárdica tem uma aparência típica de 'granular brilhante'^{56,60}. O aumento bi-atrial e o espessamento do septo atrial são comuns⁶⁷. Além disso, o átrio pode se tornar um local de formação de trombo (mesmo na ausência de arritmia), como resultado do baixo volume sistólico e de uma superfície endocárdica atrial irregular decorrente de infiltração amiloide⁵⁶.

Outro achado frequente na amiloidose cardíaca é o espessamento do folheto valvar, embora isso seja geralmente leve e de pouca consequência. Caso um marcapasso fosse colocado, os folhetos tricúspides espessados e infiltrados por amiloide poderiam não se moldar ao redor do fio, e mesmo uma pequena quantidade de regurgitação poderia aumentar significativamente as pressões devido a um átrio direito rígido. Ocasionalmente, derrames pleurais ou pericárdicos são observados⁵⁶. No ecocardiograma, a imagem de deformação revela deformação longitudinal prejudicada nos segmentos basal e médio-ventricular, com preservação dos segmentos apicais, o que é característico da amiloidose. Este pode ser um sinal precoce importante, pois se apresenta em um padrão de 'olho de boi', um achado raro em outras cardiomiopatias⁶⁷.

5.4 Ressonância magnética cardíaca

A RMC tem grande utilidade na amiloidose cardíaca, tanto como uma ferramenta de triagem quanto como um novo meio de rastrear a resposta ao tratamento. Conforme observado na RMC, a hipertrofia ventricular esquerda concêntrica é a forma mais comum de remodelação observada na AL, e a hipertrofia septal assimétrica é a mais comum na ATTR⁶⁸. Um achado muito comum é o aumento biatrial desproporcional com espessamento da parede septal atrial, embora isso não seja específico da amiloidose cardíaca⁶⁹.

A deposição de fibrilas amiloides no miocárdio resulta em aumento do volume extracelular, o que é evidenciado pelo realce tardio de gadolínio (LGE). Um padrão subendocárdico difuso de LGE é patognomônico de amiloidose cardíaca, com especificidade de 95%, embora LGE transmural difuso seja mais comum^{69,70}. O LGE transmural difuso, por sua vez, é mais comum em ATTR do que em AL, enquanto um padrão subendocárdico difuso é mais comum em amiloidose AL⁶⁹. O sinal de corações infiltrados por amiloide também não pode ser suprimido com LGE de recuperação sensível à fase⁶⁷.

O T1 nativo é elevado na amiloidose cardíaca, assim como a fração de volume extracelular (VCE) pós-contraste⁶⁷. Considera-se que o VCE seja

um meio mais confiável de quantificação da carga amiloide miocárdica e que pode permitir melhor avaliação prognóstica e rastreamento da resposta ao tratamento⁶⁹.

5.5 Imagem nuclear

A cintilografia com pirofosfato de tecnécio (cintilografia PYP) é um estudo de imagem nuclear, que detecta transtirretina cardíaca e pode ser usada – conjuntamente com outras investigações clínicas – para diagnosticar ATTR⁵⁸. Devido à sua natureza menos invasiva em comparação com biópsias cardíacas, este método é o preferido, embora envolva exposição à radiação ionizante. As varreduras PYP requerem a injeção de um radiotraçador (pirofosfato de tecnécio, conhecido como TC-PYP) na circulação venosa. Outros traçadores, como Tc-DPD e Tc-HMDP, também são usados, mas são menos comuns. Uma vez injetado, o radiotraçador se liga às fibrilas amiloides TTR⁶³.

As varreduras PYP demonstra vantagens sobre outras modalidades de imagem. Primeiro, as varreduras PYP são capazes de detectar fibrilas TTR no coração antes do início da hipertrofia cardíaca e alterações eletrofisiológicas. Isso permite detectar ATTR antes de investigações ecocardiográficas e outras semelhantes que dependem da identificação de alterações estruturais ou de voltagem no coração⁶³.

Segundo, no cenário de razão kappa/lambda sérica normal e eletroforese de imunofixação, a cintilografia pode diferenciar com precisão ATTR de amiloidose cardíaca AL – um feito que não pode ser realizado apenas por ressonância magnética ou ecocardiografia. Por fim, as varreduras PYP são capazes de prognosticar na amiloidose ATTR. Uma razão coração-contralateral (H/CL) de 1,6 ou maior está associada a resultados significativamente piores ao longo de 5 anos⁶¹.

Em um estudo multicêntrico, a cintilografia PYP teve uma sensibilidade de 91% e especificidade de 92% na identificação de amiloidose ATTR⁷¹. No entanto, a sensibilidade da cintilografia é altamente dependente de o paciente ter uma gamopatia monoclonal – que pode estar presente em até 40% dos pacientes com ATTR. No cenário de gamopatia monoclonal de significância desconhecida, a cintilografia não pode ser usada isoladamente para diagnosticar ATTR. Nesses casos, a biópsia miocárdica é necessária para fornecer um diagnóstico de cardiomiopatia ATTR⁶³.

5.6 Biópsia

A biópsia endomiocárdica e a análise histológica são o padrão ouro para identificar amiloidose cardíaca. Porém, as biópsias são invasivas, exigem conhecimento técnico substancial e apresentam um risco de complicação (embora pequeno)⁶³. Para atenuar algumas dessas preocupações, biópsias de gordura abdominal e medula óssea podem ser realizadas. A aspiração por agulha fina da gordura é sensível na detecção de AL sistêmica – sensibilidade de 84% –, mas tem baixa sensibilidade em casos

de ATTRv e ATTRwt, com uma sensibilidade de 45% e 15%, respectivamente⁷².

Isso contrasta fortemente com as biópsias endomiocárdicas com coloração vermelho Congo, que têm uma taxa de sensibilidade e especificidade de 100%. Portanto, uma biópsia negativa de um órgão não afetado não deve descartar um diagnóstico de amiloidose, e outra biópsia deve ser realizada – em caso de suspeita clínica de amiloidose cardíaca, ela deve ser uma biópsia endomiocárdica⁶³.

O diagnóstico de amiloidose é confirmado pela coloração vermelho Congo do tecido afetado, que demonstra uma birrefringência amarelo-esverdeada sob luz polarizada⁶⁰. Histologicamente, o amiloide pode se depositar em um padrão pericelular, uma matéria nodular ou misto. O padrão de deposição na AL, por sua vez, é geralmente uma infiltração pericelular difusa com deposição em pequenos vasos sanguíneos, enquanto o da ATTR é geralmente nodular⁵⁶. Uma vez confirmado o diagnóstico, a proteína amiloide específica pode ser tipada usando espectrometria de massa ou imuno-histoquímica⁶³.

5.7 Testes genéticos

Uma vez que o ATTR tenha sido comprovado, a genotipagem é necessária para discriminar entre o tipo selvagem (ATTRwt) e as variantes hereditárias (ATTRv). Os subtipos de ATTRv demonstram penetrância variável, portanto, um seu diagnóstico não pode ser excluído sem testes genéticos, mesmo na ausência de histórico familiar relevante. A discriminação entre wtATTR e ATTRv é essencial, pois o diagnóstico definitivo de ATTRv permite aconselhamento genético e programas de tratamento específicos⁶³. Por exemplo, a mutação Val122Ile, um subtipo de ATTRv, é altamente agressiva e, portanto, necessita de regimes terapêuticos e de acompanhamento exclusivos⁶¹. O sistema de estadiamento desenvolvido por Grogan et al⁷³ requer discriminação entre ATTRwt e ATTRv. Porém, o sistema de estadiamento de Gillmore et al⁷⁴ classifica o ATTR independentemente de o tipo selvagem ou outras variantes estarem presentes.

6. TRATAMENTO DE COMPLICAÇÕES CARDÍACAS

O tratamento da amiloidose cardíaca se concentra no gerenciamento de complicações cardíacas e na prevenção do agravamento da falência orgânica subjacente. A complicação mais comum encontrada clinicamente é a IC que, normalmente, se apresenta como ICEFp. Estratégias de gerenciamento com medicamentos usuais para insuficiência cardíaca podem ser prejudiciais na CA. Inibidores da ECA/BRAs podem agravar a hipotensão ortostática secundária à ativação do sistema renina-angiotensina-aldosterona, devido à disfunção autonômica⁷⁵. Os betabloqueadores também podem precipitar a hipotensão, ao diminuírem a frequência cardíaca e a contratilidade. Porém, um estudo demonstrou que os betabloqueadores

podem ser tolerados para o gerenciamento de comorbidades, mesmo na presença de amiloidose cardíaca^{75,76}.

Os bloqueadores dos canais de cálcio estão envolvidos na ligação às fibrilas amiloides, o que pode resultar em citotoxicidade. Se tratado com digoxina, a amiloidose cardíaca já é propensa a arritmias decorrentes da deposição de amiloide no átrio, o que pode aumentar arritmias fatais⁷⁵. O tratamento deve ser feito com diuréticos, que ajudam a aliviar a congestão conforme necessário. Os diuréticos de alça têm sido usados por um longo período na amiloidose cardíaca. Porém, dados sugerem que os antagonistas do receptor de vasopressina podem ser mais adequados para atingir a euvolemia equilibrada e evitar o risco de hipotensão com diuréticos de alça⁷⁷.

Além disso, ensaios de preservação e entrega mostraram o benefício dos inibidores do cotransportador de sódio-glicose 2 em pacientes com ICEFp na redução de internações e agora estão incorporados no tratamento da doença. Embora faltem estudos específicos sobre pacientes com amiloidose cardíaca, as informações obtidas nesses ensaios podem ser extrapoladas nesta circunstância específica^{78,79}.

A FA é uma complicação conhecida da amiloidose cardíaca, mas, seu tratamento tem sido de interesse recente. Medicamentos de controle de frequência, como betabloqueadores e bloqueadores de canais de cálcio, são relativamente contraindicados. Estratégias de controle de ritmo podem ser apropriadas, e a amiodarona é o medicamento antiarrítmico de escolha. A cardioversão elétrica também é tentada. Porém, é essencial descartar trombo no AE, e a taxa de recorrência da fibrilação atrial é alta, de 51%, conforme observado em um estudo recente⁸⁰. Um valor semelhante é válido para ablações por cateter, com um estudo demonstrando uma taxa de recorrência de 80% em dois anos⁸¹. A anticoagulação com NOACs é indicada, independentemente da pontuação CHA2DS2-VASc, devido ao risco de formação de trombo na amiloidose cardíaca e ao risco inerente de trombogenicidade, assim como fatores de risco conhecidos⁸².

A doença arterial coronariana (DAC) em pacientes com amiloidose cardíaca apresenta vários problemas em relação ao tratamento. É possível que uma pessoa com DAC possa mascarar os sintomas de amiloidose cardíaca. A cardiomiopatia isquêmica resultando em sintomas de IC pode prolongar o diagnóstico de amiloidose cardíaca. O problema surge quando a terapia médica com betabloqueadores e IECA/BRAS é indicada para cardiomiopatia isquêmica, mas evitada em amiloidose cardíaca⁸³.

Pacientes com DAC de três vasos com amiloidose cardíaca conhecida precisam ser considerados para intervenção coronária percutânea (ICP) versus enxerto de revascularização da artéria coronária (CABG). Os benefícios da CABG sobre a ICP na doença de três vasos com diabetes são tipicamente vistos a longo prazo. A amiloidose cardíaca ATTR tem um prognóstico melhor do que a amiloidose AL. Mas, esse prognóstico é correspondente a cerca de 3 a 5 anos⁸³. Uma decisão que precisa ser abordada é se o risco de curto prazo da CABG supera seus benefícios de

longo prazo, dado que o prognóstico não é prolongado. Bloqueio cardíaco é uma complicação conhecida da CABG, e o risco pode ser muito alto em pacientes com amiloidose cardíaca. Relatos de casos mostraram aumento da morbidade em pacientes com CA submetidos à CABG⁸⁴. Mais estudos sobre a questão de ICP versus CABG em pacientes com amiloidose cardíaca e DAC de três vasos ainda são necessários⁸⁵.

A estenose aórtica (EA) e sua associação com amiloidose cardíaca se tornaram bem conhecidas, com estudos mostrando a incidência de amiloidose cardíaca em pacientes com EA submetidos à substituição valvar tão alta quanto 29%⁸⁶. Ainda não está claro se a amiloidose cardíaca contribui para a EA ou se são independentes e essa relação é atribuída à idade. A deposição de fibrilas amiloides na válvula resultando em EA indica que a amiloidose cardíaca contribui para a EA. Dados sugerem que a combinação de EA-amiloidose cardíaca está associada a uma mortalidade pior em um ano, em comparação com a EA isolada^{87,88}.

O implante de marcapasso é observado com frequência em pacientes com amiloidose cardíaca, que desenvolvem distúrbios de condução. Esses pacientes desenvolvem bradicardia sintomática ou bloqueio atrioventricular de alto grau, gerando dúvidas sobre se o implante de marcapasso pode ou ser considerado uma prevenção primária em indivíduos de alto risco. Existem dados esparsos sobre essa questão. Na tentativa de encontrar uma, Milner et al⁸⁹ avaliaram pacientes encaminhados para transplantes de fígado. Os dados obtidos, no entanto, não sugeriram melhora na mortalidade ou morbidade em pacientes que receberam um implante de marcapasso permanente (PPM) antes do transplante de fígado para profilaxia. No estudo de Porcari et al⁹⁰, foi observado que 8,9% dos pacientes com diagnóstico de amiloidose cardíaca precisaram de implante de PPM dentro de 3 anos do diagnóstico. Até que mais dados estejam disponíveis, é razoável reservar a colocação do marcapasso para prevenção secundária.

A terapia de ressincronização cardíaca (TRC) foi previamente sugerida para pacientes que apresentam uma carga de ritmo alto e estão passando por uma implantação de marcapasso. Normalmente, a TRC indicada para pacientes com FEVE <35% com bloqueio de ramo esquerdo e QRS >150 ms e teoricamente, desempenha um papel na amiloidose cardíaca. A terapia também pode ser indicada nos casos de cardiomiopatias infiltrativas, em que a estimulação do VD leva à disfunção sistólica do VE, e quando o bloqueio de condução AV está associado à disfunção do VE. Dados sobre a TRC em pacientes com amiloidose cardíaca ainda são necessários. Um estudo sobre eventos cardiovasculares e resultados após implantação de TRC em pacientes com amiloidose cardíaca não mostrou nenhum benefício, sugerindo uma associação a sintomas de IC agravados e hospitalização. Comparado à cardiomiopatia dilatada, a TRC teve taxas de resposta muito mais baixas em pacientes com amiloidose cardíaca⁹¹.

O desfibrilador cardíaco implantável (CDI), por sua vez, tem um papel na prevenção primária de morte súbita cardíaca (MSC) em pacientes com

FEVE <35%. A dissociação eletromecânica é provavelmente a causa por trás da MSC na amiloidose cardíaca. A colocação do CDI é recomendada na amiloidose cardíaca, para prevenção secundária após o paciente desenvolver taquicardia ventricular sustentada⁹². Porém, seu papel na prevenção primária de MSC em pacientes com amiloidose cardíaca ainda não está estabelecido⁹³.

Relatos de casos geraram novas discussões sobre o assunto. Pacientes com amiloidose cardíaca que desenvolvem taquicardia ventricular não sustentada podem não se qualificar para a colocação do CDI, mas se qualificam para um estudo eletrofisiológico (EPS) para identificar uma área potencial do substrato arritmogênico para taquicardia ventricular. Mais estudos são necessários para estratificação de risco e estabelecimento de diretrizes sobre o CDI primário nesses pacientes⁹⁴.

O transplante cardíaco tem sido realizado há décadas em pacientes com amiloidose cardíaca, particularmente amiloidose AL. Mas, os resultados não foram favoráveis anteriormente. Isso foi secundário ao envolvimento extracardíaco e às limitações das opções de quimioterapia. Com o advento da quimioterapia avançada, administrada mesmo após o transplante cardíaco, e de melhores técnicas de diagnóstico, permitindo a detecção extracardíaca, os candidatos adequados para transplante cardíaco estão sendo selecionados, com o objetivo de obterem melhores resultados⁹⁵.

O suporte circulatório mecânico (SCM) ainda não foi estudado adequadamente na amiloidose cardíaca. Sendo uma cardiomiopatia restritiva, implantar dispositivos de assistência em amiloidose cardíaca com pequenas cavidades cardíacas é desafiador. Se dispositivos de assistência ventricular esquerda seletivos forem colocados, isso aumenta o risco de insuficiência cardíaca do lado direito. Considerando que pacientes com amiloidose cardíaca estão em terapia imunossupressora ativa, o risco de infecção também precisa ser considerado. Apesar desses fatores, existem dados que sugerem um papel do SCM em pacientes com diâmetro diastólico final do ventrículo esquerdo >46 mm. Mesmo se realizado como uma ponte para o transplante, o SCM está associado a aumento da sobrevida⁹⁶.

7. TRATAMENTO MODIFICADOR DA DOENÇA

A amiloidose AL é tratada com vários agentes quimioterápicos. O melfalano oral com esteroides tem sido usado no tratamento de longo prazo. O transplante autólogo de células-tronco e o melfalano se tornaram o pilar do tratamento na década de 1990 e se mantiveram como opções de tratamento robustas. Porém, a introdução de inibidores de proteassoma revolucionou o tratamento da amiloidose AL com o agente enteral bortezomibe⁹⁷. Em um estudo, o bortezomibe demonstrou ter uma resposta hematológica significativa e melhorou a sobrevida⁹⁸. Vários regimes foram estudados, mas nenhum deles é considerado superior aos demais⁹⁹. Terapias mais com agentes de anticorpos monoclonais IgG humanos anti-CD38 daratumumabe

e isatuximabe estão sob investigação, com dados mostrando melhores resultados no curto prazo¹⁰⁰.

As terapias de amiloidose ATTR, por sua vez, visam dois mecanismos. Um é silenciar o gene TTR, e o outro é estabilizar os tetrâmeros TTR, impedindo-os de formar monômeros e, assim, constituir fibrilas amiloides. O estabilizador TTR inclui tafamidis e diflunisal, mostrando dados promissores com resultados de longo prazo¹⁰¹. Pacientes com amiloidose cardíaca ATTR tratados com tafamidis tiveram redução de hospitalizações e de tempo de internação¹⁰². A barreira mais significativa para que o tafamidis seja amplamente utilizado é sua relação custo-eficácia. Considera-se que o custo de produção do tafamidis precise ser reduzido em >90% para que seja custo-efetivo^{103,104}.

A terapia de silenciador de genes com Patisiran foi estudada em ATTRv e mostrou melhora significativa nos sintomas neurológicos em pacientes com amiloidose ATTRv após transplante de fígado¹⁰⁵. Outro medicamento silenciador de genes, Inotersen, mostrou melhora semelhante¹⁰⁶. Muitos pacientes com amiloidose ATTRv podem ter um fenótipo misto de cardiomiopatia e polineuropatia e ser considerados para terapias estabilizadoras de TTR ou silenciadoras de genes. A prática e as diretrizes recomendam selecionar medicamentos com base na predominância do fenótipo cardíaco ou neurológico. Porém, os dados para apoiar essa abordagem são inconclusivos. Devido ao seu mecanismo de ação, os medicamentos silenciadores de genes podem ser ainda mais eficazes do que os medicamentos estabilizadores de TTR no tratamento de amiloidose cardíaca ATTR^{105,106}.

REFERÊNCIAS

1. Lachmann HJ, Hawkins PN. Systemic amyloidosis. *Curr Opin Pharmacol*. 2006;6:214-20.
2. Sipe JD, Benson MD, Buxbaum JN et al. Nomenclature 2014: Amyloid fibril proteins and clinical classification of the amyloidosis. *Amyloid*. 2014;2:221-4.
3. Fontana M, Banyersad SM, Treibel TA et al. Differential myocyte responses in patients with cardiac transthyretin amyloidosis and light-chain amyloidosis: a cardiac MR imaging study. *Radiology*. 2015; 277:388-97.
4. Falk RH. Diagnosis and management of the cardiac amyloidoses. *Circulation*. 2005;112:2047-60.
5. Rapezzi C, Merlini G, Quarta CC et al. Systemic cardiac amyloidoses: disease profiles and clinical courses of the 3 main types. *Circulation*. 2009;120:1203-12 .

6. Ruberg FL, Berk JL. Transthyretin (TTR) cardiac amyloidosis. *Circulation*. 2012;126:1286-300.
7. Fontana M, Banyersad SM, Treibel TA et al. Native T1 mapping in transthyretin amyloidosis . *JACC Cardiovasc Imaging*. 2014;7:157-65 .
8. Gillmore JD, Maurer MS, Falk RH et al. Nonbiopsy diagnosis of cardiac transthyretin amyloidosis. *Circulation*. 2016;133:2404-12.
9. Pinney JH, Whelan CJ, Petrie A et al. Senile systemic amyloidosis: clinical features at presentation and outcome. *J Am Heart Assoc*. 2013;2:e000098.
10. Connors LH, Lim A, Prokaeva T, Roskens VA, Costello CE. Tabulation of human transthyretin (TTR) variants, 2003. *Amyloid*. 2003;10:160-84.
11. Merlini G, Westermark P. The systemic amyloidoses: clearer understanding of the molecular mechanisms offers hope for more effective therapies. *J Intern Med*. 2004;255:159-78 .
12. Sattianayagam PT, Hahn AF, Whelan CJ et al. Cardiac phenotype and clinical outcome of familial amyloid polyneuropathy associated with transthyretin alanine 60 variant. *Eur Heart J*. 2012;33:1120-7.
13. Andrade C. A peculiar form of peripheral neuropathy; familial atypical generalized amyloidosis with special involvement of the peripheral nerves. *Brain*. 1952;75:408-27.
14. Connors LH, Prokaeva T, Lim A et al. Cardiac amyloidosis in African Americans: comparison of clinical and laboratory features of transthyretin V122I amyloidosis and immunoglobulin light chain amyloidosis. *Am Heart J*. 2009;158:607-14.
15. Sueyoshi T, Ueda M, Jono H, Irie H, Sei A, Ide J, et al. Wild-type transthyretin derived amyloidosis in various ligaments and tendons. *Hum Pathol*. 2011;42(9):1259–64.
16. Al Yaseen M, Al Zahid H, Al-Haroon S. Amyloid deposits in the ligamentum flavum related to lumbar spinal canal stenosis and lumbar disc degeneration. *Cureus*. 2022;14(6):e26221.
17. Geller HI, Singh A, Alexander KM, Mirto TM, Falk RH. Association between ruptured distal biceps tendon and wild-type transthyretin cardiac amyloidosis. *JAMA*. 2017;318(10):962–3.

18. Perfetto F, Zampieri M, Bandini G, Fedi R, Tarquini R, Santi R, et al. Transthyretin cardiac amyloidosis: a cardio-orthopedic disease. *Biomedicines*. 2022;10(12):3226.
19. Milandri A, Farioli A, Gagliardi C, Longhi S, Salvi F, Curti S, et al. Carpal tunnel syndrome in cardiac amyloidosis: implications for early diagnosis and prognostic role across the spectrum of aetiologies. *Eur J Heart Fail*. 2020;22(3):507–15.
20. Sperry BW, Reyes BA, Ikram A, Donnelly JP, Phelan D, Jaber WA, et al. Tenosynovial and cardiac amyloidosis in patients undergoing carpal tunnel release. *J Am Coll Cardiol*. 2018;72(17):2040–50.
21. Fosbøl EL, Rørth R, Leicht BP, Schou M, Maurer MS, Kristensen SL, et al. Association of carpal tunnel syndrome with amyloidosis, heart failure, and adverse cardiovascular outcomes. *J Am Coll Cardiol*. 2019;74(1):15–23.
22. Westin OM, Butt JH, Gustafsson F, Køber L, Vinther M, Maurer MS, et al. Carpal tunnel syndrome in patients who underwent pacemaker implantation and relation to amyloidosis, heart failure, and mortality. *Am J Cardiol*. 2022;177:121–7.
23. Westin O, Fosbøl EL, Maurer MS, Leicht BP, Hasbak P, Mylin AK, et al. Screening for cardiac amyloidosis 5 to 15 years after surgery for bilateral carpal tunnel syndrome. *J Am Coll Cardiol*. 2022;80(10):967–77.
24. Rubin J, Alvarez J, Teruya S, Castano A, Lehman RA, Weidenbaum M, et al. Hip and knee arthroplasty are common among patients with transthyretin cardiac amyloidosis, occurring years before cardiac amyloid diagnosis: can we identify affected patients earlier? *Amyloid*. 2017;24(4):226–30.
25. Rapezzi C, Giannini F, Campo G. Aortic stenosis, transcatheter aortic valve replacement and transthyretin cardiac amyloidosis: are we progressively unraveling the tangle? *Eur J Heart Fail*. 2021;23(2):259–63.
26. Nitsche C, Scully PR, Patel KP, Kammerlander AA, Koschutnik M, Dona C, et al. Prevalence and outcomes of concomitant aortic stenosis and cardiac amyloidosis. *J Am Coll Cardiol*. 2021;77(2):128–39.
27. Fabbri G, Serenelli M, Cantone A, Sanguetoli F, Rapezzi C. Transthyretin amyloidosis in aortic stenosis: clinical and therapeutic implications. *Eur Heart J Suppl*. 2021;23(Suppl E):E128–32.
28. Treibel TA, Fontana M, Gilbertson JA, Castelletti S, White SK, Scully PR, et al. Occult transthyretin cardiac amyloid in severe calcific aortic stenosis:

prevalence and prognosis in patients undergoing surgical aortic valve replacement. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2016;9(8):e005066.

29. Longhi S, Lorenzini M, Gagliardi C, Milandri A, Marzocchi A, Marrozzini C, et al. Coexistence of degenerative aortic stenosis and wild-type transthyretin-related cardiac amyloidosis. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2016;9(3):325–7.

30. Rosenblum H, Masri A, Narotsky DL, Goldsmith J, Hamid N, Hahn RT, et al. Unveiling outcomes in coexisting severe aortic stenosis and transthyretin cardiac amyloidosis. *Eur J Heart Fail*. 2021;23(2):250–8.

31. Scully PR, Patel KP, Saberwal B, Klotz E, Augusto JB, Thornton GD, et al. Identifying cardiac amyloid in aortic stenosis. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2020;13(10):2177–89.

32. Aimo A, Merlo M, Porcari A, Georgiopoulos G, Pagura L, Vergaro G, et al. Redefining the epidemiology of cardiac amyloidosis. A systematic review and meta-analysis of screening studies. *Eur J Heart Fail*. 2022;24(12):2342–51.

33. Longhi S, Guidalotti PL, Quarta CC, Gagliardi C, Milandri A, Lorenzini M, et al. Identification of TTR-related subclinical amyloidosis with 99mTc-DPD scintigraphy. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2014;7(5):531–2.

34. Mohamed-Salem L, Santos-Mateo JJ, Sanchez-Serna J, Hernández-Vicente Á, Reyes-Marle R, Castellón Sánchez MI, et al. Prevalence of wild type ATTR assessed as myocardial uptake in bone scan in the elderly population. *Int J Cardiol*. 2018;270:192–6.

35. Cuscaden C, Ramsay SC, Prasad S, Goodwin B, Smith J. Estimation of prevalence of transthyretin (ATTR) cardiac amyloidosis in an Australian subpopulation using bone scans with echocardiography and clinical correlation. *J Nucl Cardiol*. 2021;28(6):2845–56.

36. Clark KAA, Velazquez EJ. Heart failure with preserved ejection fraction: time for a reset. *JAMA*. 2020;324(15):1506–8.

37. Del Buono MG, Iannaccone G, Scacciavillani R, Carbone S, Camilli M, Niccoli G, et al. Heart failure with preserved ejection fraction diagnosis and treatment: an updated review of the evidence. *Prog Cardiovasc Dis*. 2020;63(5):570–84.

38. Mohammed SF, Mirzoyev SA, Edwards WD, Dogan A, Grogan DR, Dunlay SM, et al. Left ventricular amyloid deposition in patients with heart failure and preserved ejection fraction. *JACC Heart Fail*. 2014;2(2):113–22.

39. González-López E, Gallego-Delgado M, Guzzo-Merello G, De Haro-Del Moral FJ, Cobo-Marcos M, Robles C, et al. Wild-type transthyretin amyloidosis as a cause of heart failure with preserved ejection fraction. *Eur Heart J*. 2015;36(38):2585–94.
40. Bennani Smires Y, Victor G, Ribes D, Berry M, Cognet T, Méjean S, et al. Pilot study for left ventricular imaging phenotype of patients over 65 years old with heart failure and preserved ejection fraction: the high prevalence of amyloid cardiomyopathy. *Int J Cardiovasc Imaging*. 2016;32(9):1403–13.
41. Lindmark K, Pilebro B, Sundström T, Lindqvist P. Prevalence of wild type transthyretin cardiac amyloidosis in a heart failure clinic. *ESC Heart Fail*. 2021;8(1):745–9.
42. Maurer MS, Elliott P, Comenzo R, Semigran M, Rapezzi C. Addressing common questions encountered in the diagnosis and management of cardiac amyloidosis. *Circulation*. 2017;135(14):1357.
43. Gillmore JD, Wechalekar A, Bird J, Cavenagh J, Hawkins S, Kazmi M, et al. Guidelines on the diagnosis and investigation of AL amyloidosis. *Br J Haematol*. 2015;168(2):207–18.
44. Grogan M, Dispenzieri A. Natural history and therapy of AL cardiac amyloidosis. *Heart Fail Rev*. 2015;20(2):155–62.
45. Garcia-Pavia P, Rapezzi C, Adler Y, Arad M, Basso C, Brucato A, et al. Diagnosis and treatment of cardiac amyloidosis: a position statement of the European society of cardiology working group on myocardial and pericardial diseases. *Eur J Heart Fail*. 2021;23(4):512–26.
46. Bonderman D, Pölzl G, Ablasser K, Agis H, Aschauer S, Auer-Grumbach M, et al. Diagnosis and treatment of cardiac amyloidosis: an interdisciplinary consensus statement. *Wien Klin Wochenschr*. 2020;132(23-24):742–61.
47. Palladini G, Milani P, Merlini G. Management of AL amyloidosis in 2020. [Internet]. 2020. Disponível em: <http://ashpublications.org/blood/article-pdf/136/23/2620/1791826/bloodbld202006913c.pdf>
48. Muchtar E, Buadi FK, Dispenzieri A, Gertz MA. Immunoglobulin light-chain amyloidosis: from basics to new developments in diagnosis, prognosis and therapy. *Acta Haematol*. 2016;135:172–90.
49. Sharpley FA, Fontana M, Martinez-Naharro A, Manwani R, Mahmood S, Sachchithanantham S, et al. Cardiac biomarkers are prognostic in systemic light chain amyloidosis with no cardiac involvement by standard criteria. *Haematologica*. 2020;105(5):1405–13.

50. Maurizi N, Rella V, Fumagalli C, Salerno S, Castelletti S, Dagradi F, et al. Prevalence of cardiac amyloidosis among adult patients referred to tertiary centres with an initial diagnosis of hypertrophic cardiomyopathy. *Int J Cardiol.* 2020;300:191–5.
51. Boldrini M, Cappelli F, Chacko L, Restrepo-Cordoba MA, Lopez-Sainz A, Giannoni A, et al. Multiparametric echocardiography scores for the diagnosis of cardiac amyloidosis. *JACC Cardiovasc Imaging.* 2020;13(4):909–20.
52. Phelan D, Collier P, Thavendiranathan P, Popović ZB, Hanna M, Plana JC, et al. Relative apical sparing of longitudinal strain using two-dimensional speckle-tracking echocardiography is both sensitive and specific for the diagnosis of cardiac amyloidosis. *Heart.* 2012;98(19):1442–8.
53. Merlo M, Pagura L, Porcari A, Cameli M, Vergaro G, Musumeci B, et al. Unmasking the prevalence of amyloid cardiomyopathy in the real world: results from phase 2 of the AC-TIVE study, an Italian nationwide survey. *Eur J Heart Fail.* 2022;24(8):1377–86.
54. Briasoulis A, Lama N, Rempakos A, Theodorakakou F, Stamatelopoulos K, Dimopoulos MA, et al. Diagnostic and prognostic value of non-LGE cardiac magnetic resonance parameters in cardiac amyloidosis. *Curr Probl Cardiol.* 2022;48(4):101573.
55. Rosa SA, Thomas B, Pieroni M, Maurizi N, Zampieri M, Cappelli F, et al. Role of cardiovascular magnetic resonance in the clinical evaluation of left ventricular hypertrophy: a 360° panorama. *Int J Cardiovasc Imaging.* 2022;1–17. [Internet]. Disponível em: <https://link.springer.com/article/10.1007/s10554-022-02774-x>
56. Falk R, Alexander K, Liao R, Dorbala S. AL (light-chain) cardiac amyloidosis. *J Am Coll Cardiol.* 2016;68(12):1323-1341.
57. Bhogal S, Ladia V, Sitwala P, et al. Cardiac amyloidosis: an updated review with emphasis on diagnosis and future directions. *Curr Probl Cardiol.* 2018;43(1):10-34.
58. Kyriakou P, Mouselimis D, Tsarouchas A, et al. Diagnosis of cardiac amyloidosis: a systematic review on the role of imaging and biomarkers. *BMC Cardiovasc Disord.* 2018;18(1):221.
59. Kumar S, Dispenzieri A, Lacy MQ, et al. Revised prognostic staging system for light chain amyloidosis incorporating cardiac biomarkers and serum free light chain measurements. *J Clin Oncol.* 2012;30(9):989-995.

60. Hassan W, Al-Sergani H, Mourad W, et al. Amyloid heart disease. New frontiers and insights in pathophysiology, diagnosis, and management. *Tex Heart Inst J*. 2005;32(2):178-184.
61. Kittleson M, Maurer M, Ambardekar A, et al. Cardiac amyloidosis: evolving diagnosis and management: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2020;142(1):e7-e22.
62. Mussinelli R, Salinaro F, Alogna A, et al. Diagnostic and prognostic value of low QRS voltages in cardiac AL amyloidosis. *Ann Noninvasive Electrocardiol*. 2013;18(3):271-280.
63. Maurer MS, Hanna M, Grogan M, et al. Genotype and phenotype of transthyretin cardiac amyloidosis: THAOS (Transthyretin Amyloid Outcome Survey). *J Am Coll Cardiol*. 2016;68(2):161-172.
64. Dubrey SW, Hawkins PN, Falk RH. Amyloid diseases of the heart: assessment, diagnosis, and referral. *Heart*. 2011;97:75-84.
65. Gertz M, Adams D, Ando Y, et al. Avoiding misdiagnosis: expert consensus recommendations for the suspicion and diagnosis of transthyretin amyloidosis for the general practitioner. *BMC Fam Pract*. 2020;21(1):198.
66. Quarta CC, Solomon SD, Uraizee I, et al. Left ventricular structure and function in transthyretin-related versus light-chain cardiac amyloidosis. *Circulation*. 2014;129(18):1840-1849.
67. Kristen AV. Amyloid cardiomyopathy. *Kardiale Manifestation Bei Amyloidosen Herz*. 2020;45(3):267-271.
68. Martinez-Naharro A, Treibel TA, Abdel-Gadir A, et al. Magnetic resonance in transthyretin cardiac amyloidosis. *J Am Coll Cardiol*. 2017;70 (4):466-477.
69. Carvalho FP, Erthal F, Azevedo CF. The role of cardiac MR imaging in the assessment of patients with cardiac amyloidosis. *Magn Reson Imaging Clin N Am*. 2019;27(3):453-463.
70. Di Giovanni B, Gustafson D, Delgado DH. Amyloid transthyretin cardiac amyloidosis: diagnosis and management. *Expert Rev Cardiovasc Ther*. 2019;17(9):673-681.
71. Castano A, Haq M, Narotsky D, et al. Multicenter study of planar technetium 99m pyrophosphate cardiac imaging. *JAMA Cardiol*. 2016;1(8):880.

72. Quarta CC, Gonzalez-Lopez E, Gilbertson JA, et al. Diagnostic sensitivity of abdominal fat aspiration in cardiac amyloidosis. *Eur Heart J.* 2017;1905–1908:38.
73. Grogan M, Scott C, Kyle R, et al. Natural history of wild-type transthyretin cardiac amyloidosis and risk stratification using a novel staging system. *J Am Coll Cardiol.* 2016;68(10):1014-1020.
74. Gillmore J, Damy T, Fontana M, et al. A new staging system for cardiac transthyretin amyloidosis. *Eur Heart J.* 2017;39(30):2799-2806.
75. Griffin JM, Rosenthal JL, Grodin JL, et al.: ATTR Amyloidosis: Current and Emerging Management Strategies. *JACC CardioOncol.* 2021; 3(4): 488–505.
76. Tini G, Cappelli F, Biagini E, et al.: Current patterns of beta-blocker prescription in cardiac amyloidosis: an Italian nationwide survey. *ESC Heart Fail.* 2021; 8(4): 3369–3374.
77. Jujo K, Saito K, Ishida I, et al.: Randomized pilot trial comparing tolvaptan with furosemide on renal and neurohumoral effects in acute heart failure. *ESC Heart Fail.* 2016; 3(3): 177–188.
78. Anker SD, Butler J, Filippatos G, et al.: Empagliflozin in Heart Failure with a Preserved Ejection Fraction. *N. Engl. J. Med.* 2021; 385(16): 1451–1461.
79. Solomon SD, McMurray JJV, Claggett B, et al.: Dapagliflozin in Heart Failure with Mildly Reduced or Preserved Ejection Fraction. *N. Engl. J. Med.* 2022; 387(12): 1089–1098.
80. Touboul O, Algalarrondo V, Oghina S, et al.: Electrical cardioversion of atrial arrhythmias with cardiac amyloidosis in the era of direct oral anticoagulants. *ESC Heart Fail.* July 2022; 9: 3556–3564.
81. Black-Maier E, Rehorn M, Loungani R, et al.: Catheter ablation of atrial fibrillation in cardiac amyloidosis. *Pacing Clin. Electrophysiol.* 2020; 43(9): 913–921.
82. Papathanasiou M, Jakstaite A, Oubari S, et al.: Clinical features and predictors of atrial fibrillation in patients with light-chain or transthyretin cardiac amyloidosis. *ESC Heart Fail.* 2022; 9(3): 1740–1748.
83. Wang R, Serruys PW, Gao C, et al.: Ten-year all-cause death after percutaneous or surgical revascularization in diabetic patients with complex coronary artery disease. *Eur. Heart J.* 2021; 43(1): 56–67.

84. Singh V, Tiemeier A, Malhotra S: Coexistence of cardiac amyloidosis with coronary artery disease and the challenges in medical management. *J. Nucl. Cardiol.* 2019; 26(3): 790–796.
85. Raval M, Siddiq S: Clinical challenges in the management of cardiac amyloidosis complicating aortic stenosis and coronary artery disease. *Front. Cardiovasc. Med.* 2022; 9: 9.
86. Bokhari S, Gupta R: Aging, Aortic Stenosis, and Transthyretin Cardiac Amyloidosis. *JACC CardioOncol.* 2021; 3(4): 577–579.
87. Ho JSY, Kor Q, Kong WKF, et al.: Prevalence and outcomes of concomitant cardiac amyloidosis and aortic stenosis: A systematic review and meta-analysis. *Hell. J. Cardiol.* 2022; 64: 67–76.
88. Cannata F, Chiarito M, Pinto G, et al. : Transcatheter aortic valve replacement in aortic stenosis and cardiac amyloidosis: a systematic review and meta-analysis. *ESC Heart Fail.* June 2022; 9: 3188–3197.
89. Milner J, Teixeira RN, Marinho AV, et al. : Pacemaker implantation in familial amyloid polyneuropathy: when and for whom? *J. Interv. Card. Electrophysiol.* 2019; 55(2): 207–211.
90. Porcari A, Rossi M, Cappelli F, et al.: Incidence and risk factors for pacemaker implantation in light-chain and transthyretin cardiac amyloidosis. *Eur. J. Heart Fail.* 2022; 24(7): 1227–1236.
91. Fischer K, Lellouche N, Damy T, et al.: Cardiovascular outcomes after cardiac resynchronization therapy in cardiac amyloidosis. *ESC Heart Fail.* 2022; 9(1): 740–750.
92. 2015 ESC Guidelines for the management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death. *Europace.* August 2015; 17: 1601–1687.
93. Lin G, Dispenzieri A, Kyle R, et al.: Implantable Cardioverter Defibrillators in Patients with Cardiac Amyloidosis. *J. Cardiovasc. Electrophysiol.* 2013; 24(7): 793–798.
94. Liżewska-Springer A, Królak T, Dorniak K, et al.: Right Ventricular Endocardial Mapping and a Potential Arrhythmogenic Substrate in Cardiac Amyloidosis—Role of ICD. *Int. J. Environ. Res. Public Health.* 2021; 18(21): 11631.
95. Witteles RM: Cardiac Transplantation and Mechanical Circulatory Support in Amyloidosis. *JACC CardioOncol.* 2021; 3(4): 516–521.

96. Kittleson MM, Cole RM, Patel J, et al.: Mechanical circulatory support for cardiac amyloidosis. *Clin. Transpl.* 2019; 33(10): e13663.
97. Bianchi G, Zhang Y, Comenzo RL: AL Amyloidosis: Current Chemotherapy and Immune Therapy Treatment Strategies. *JACC CardioOncol.* 2021; 3(4): 467–487.
98. Kastritis E, Leleu X, Arnulf B, et al.: Bortezomib, Melphalan, and Dexamethasone for Light-Chain Amyloidosis. *J. Clin. Oncol.* 2020; 38(28): 3252–3260.
99. Hur JY, Yoon SE, Kim D, et al. Outcomes of bortezomib combination chemotherapies in autologous stem cell transplantation-ineligible patients with AL amyloidosis. *Blood Res.* 2021; 56(4): 266–278.
100. Trachtenberg B: Future Directions in Cardiac Amyloidosis. *Methodist Debaque Cardiovasc. J.* 2022; 18(2): 73–77.
101. Elliott P, Drachman BM, Gottlieb SS, et al.: Long-term survival with tafamidis in patients with transthyretin amyloid cardiomyopathy. *Circ. Heart Fail.* 2022; 15(1): e008193.
102. Rozenbaum MH, Tran D, Bhambri R, et al.: Annual cardiovascular-related hospitalization days avoided with tafamidis in patients with transthyretin amyloid cardiomyopathy. *Am. J. Cardiovasc. Drugs.* 2022; 22(4): 445–450.
103. Rozenbaum MH, Garcia A, Grima D, et al.: Health impact of tafamidis in transthyretin amyloid cardiomyopathy patients: an analysis from the Tafamidis in Transthyretin Cardiomyopathy Clinical Trial (ATTR-ACT) and the open-label long-term extension studies. *Eur. Heart J. Qual. Care Clin. Outcomes.* 2022; 8(5): 529–538.
104. Stern LK, Patel J: Cardiac amyloidosis treatment. *Methodist Debaque Cardiovasc. J.* 2022; 18(2): 59–72.
105. Schmidt HH, Wixner J, Planté-Bordeneuve V, et al. : Patisiran treatment in patients with hereditary transthyretin-mediated amyloidosis with polyneuropathy after liver transplantation. *Am. J. Transplant.* 2022; 22(6): 1646–1657.
106. Yarlal A, Lovley A, McCausland K, et al.: Early Data on Long-term Impact of Inotersen on Quality-of-Life in Patients with Hereditary Transthyretin Amyloidosis Polyneuropathy: Open- Label Extension of NEURO-TTR. *Neurol. Ther.* 2021; 10(2): 865–886.

CAPÍTULO 17

MANEJO MEDICAMENTOSO DA INSUFICIÊNCIA CARDÍACA: COMO MELHORAR A EFETIVIDADE DO TRATAMENTO?

Monica Alves Mesquita de Amorim

RESUMO

A insuficiência cardíaca (IC) é uma condição crônica e progressiva que afeta milhões de pessoas globalmente, representando um desafio significativo para a prática clínica devido à sua complexidade e elevada morbimortalidade. A otimização da terapia medicamentosa é um dos pilares fundamentais para o manejo eficaz da IC, visando melhorar a qualidade de vida, reduzir hospitalizações e diminuir a mortalidade. O tratamento farmacológico baseia-se no uso de inibidores do sistema renina-angiotensina-aldosterona (IECA, BRA e inibidores de neprilisina), betabloqueadores, antagonistas dos receptores mineralocorticoides e inibidores da SGLT2, além de ajustes individualizados conforme o perfil clínico do paciente. A individualização da terapia leva em consideração fatores como idade, função renal, comorbidades e tolerância aos fármacos. Estudos demonstram diferenças de resposta aos medicamentos com base no sexo, influenciando a eficácia e os efeitos adversos dos tratamentos. Além disso, a polifarmácia é um desafio comum na IC, exigindo monitoramento contínuo para evitar interações medicamentosas e garantir a adesão ao tratamento. Recentemente, estratégias inovadoras, como a farmacogenômica e o uso de inteligência artificial, têm sido exploradas para aprimorar a personalização da terapia, identificando biomarcadores que auxiliam na escolha do tratamento mais adequado. A adesão ao tratamento e a educação do paciente são aspectos críticos para o sucesso terapêutico, exigindo abordagens multidisciplinares que envolvem médicos, farmacêuticos e enfermeiros. A otimização da terapia medicamentosa na IC continua a evoluir, impulsionada por novas evidências científicas e avanços tecnológicos. A implementação de protocolos baseados em diretrizes atualizadas e a individualização do tratamento são essenciais para alcançar melhores desfechos clínicos, reduzindo a carga da doença e melhorando a qualidade de vida dos pacientes.

Palavras-chave: Insuficiência cardíaca. Terapia medicamentosa. Polifarmácia. Adesão ao Tratamento. Farmacoterapia

1. INTRODUÇÃO

A insuficiência cardíaca (IC) é a condição responsável por uma morbidade significativa entre os cerca de 6 milhões de adultos afetados somente nos Estados Unidos. Para IC com fração de ejeção reduzida (ICFEr), estima-se que a terapia médica orientada por diretrizes (GDMT) ideal reduza a mortalidade em mais de 70%, além de melhorar a qualidade de vida do paciente¹. No entanto, a GDMT continua subutilizada, o que reforça a necessidade de identificar estratégias para melhorar sua implementação nesses casos.

Os programas de monitoramento remoto de IC se concentram no gerenciamento do estilo de vida, monitoramento de sinais de descompensação e ajuste diurético em vez da otimização da GDMT. O impacto desses programas nos resultados clínicos é considerado inconsistente. Dado o benefício clínico da GDMT, focar em intervenções de saúde digital na otimização de medicamentos pode melhorar os resultados⁴. Intervenções que buscam melhorar as taxas da terapia médica de IC, por sua vez, se concentraram nos processos clínicos ou de sistema de saúde, como suporte à decisão clínica para encorajar a titulação de medicamentos; implementação de protocolos de titulação liderados por farmacêuticos ou enfermeiros; e intervenções de auditoria e feedback ambulatorial^{5,6}. Muitos desses procedimentos demonstraram eficácia, mas a dimensão da melhoria no início e otimização da GDMT tem sido modesta².

Para o gerenciamento da IC, os pacientes precisam comparecer às consultas clínicas, tomar e gerenciar medicamentos, monitorar os sinais vitais e o peso, ajustar o estilo de vida, lidar com o estresse da IC e participar da reabilitação cardíaca. Porém, existe pouca pesquisa sobre a importância de aprimorar o envolvimento do paciente, com o objetivo de melhorar o uso da GDMT. Entre os estudos disponíveis, o Electronically Delivered, Patient-Activation Tool for Intensification of Medications for Chronic Heart Failure with Reduced Ejection Fraction estudo (EPIC-HF)⁷ randomizou 306 pacientes ambulatoriais com ICFEr para tratamento usual ou para receber ferramentas de ativação do paciente, incluindo um vídeo de três minutos sobre a importância da GDMT e uma lista de verificação sobre as metas da GDMT. Os resultados mostraram um aumento de quase 20% no início ou intensificação da GDMT entre o braço de ativação do paciente em 30 dias, indicando que o conhecimento e a motivação do paciente podem melhorar substancialmente as taxas de GDMT.

O envolvimento do paciente é essencial para programas virtuais de IC projetados para otimizar a GDMT. A saúde digital tem potencial de expandir esses programas e de focar na ativação de pacientes para defender o cuidado ideal. Com base nos achados obtidos em painéis de pacientes, cuidadores e clínicos da American Heart Association Health Technology and Innovation Strategically Focused Research Network, essas informações ajudam a identificar as barreiras no tratamento ambulatorial de ICFEr e a

explorar abordagens digitais capazes de aprimorar o cuidado e os resultados de pacientes com ICFeR.

2. TRATAMENTO DA FARMACOLÓGICO INSUFICIÊNCIA CARDÍACA

Normalmente, o tratamento farmacológico da IC é orientado para^{9,10}:

- manejo de longo prazo da doença e melhora da sobrevivida – com o uso, por exemplo, de inibidores da enzima de conversão da angiotensina (IECA), bloqueadores do receptor da angiotensina (BRA), betabloqueadores, antagonistas do receptor de mineralocorticoides (ARM), inibidores do receptor da angiotensina-neprilisina (ARNI), inibidores do cotransportador de sódio-glicose-2 (SGLT2) e ivabradina, um bloqueador do canal I_f , seletivo para a corrente do marcapasso do nó sinoatrial; e
- medicação para alívio dos sintomas – incluindo a administração de diuréticos, nitratos ou digoxina.

Exceto pelos diuréticos de alça e digoxina, todas essas opções de tratamento demonstraram melhorar os sintomas, reduzir as taxas de hospitalização e/ou prolongar a sobrevivida, em grandes ensaios clínicos randomizados. A seleção dos fármacos, nesse caso, depende do tipo de IC e das características individuais do paciente^{9,10}.

2.1 Mecanismos de ação da terapia clássica em pacientes com insuficiência cardíaca crônica

Os betabloqueadores se ligam aos receptores adrenérgicos β – receptores β_1 , localizados no coração e rins; receptores β_2 , encontrados nos vasos, pulmões, trato gastrointestinal, fígado, útero e músculo esquelético; e receptores β_3 , que ficam nos adipócitos. Ao se ligarem aos receptores β_1 , os betabloqueadores bloqueiam as ações deletérias das catecolaminas – noradrenalina e adrenalina¹¹. Como resultado, a frequência cardíaca e a contratilidade diminuem e, com isso, o débito cardíaco e a pressão arterial também. A frequência cardíaca reduzida oferece um tempo maior para o enchimento diastólico, sem diminuir o volume sistólico. Betabloqueadores cardiosseletivos também reduzem a secreção de renina – por meio do bloqueio dos receptores β_1 no aparelho justaglomerular –, diminuindo a gravidade da vasoconstrição induzida pela angiotensina II e da expansão de volume estimulada pela aldosterona¹².

Os betabloqueadores são classificados em não cardiosseletivos (propranolol, carvedilol e labetalol) e cardiosseletivos (β_1 -seletivos, como atenolol, metoprolol, bisoprolol e nebivolol). Alguns apresentam propriedades vasodilatadoras, como o nebivolol, que melhora a liberação de óxido nítrico, enquanto o carvedilol e o labetalol bloqueiam o receptor α_1 . A função vasodilatadora é benéfica, pois reduz a resistência vascular periférica, melhorando o volume sistólico, a função ventricular esquerda e, com isso, o débito cardíaco¹¹.

Os IECA inibem seletivamente a enzima conversora de angiotensina, causando uma diminuição da produção de angiotensina II e limitando seus efeitos negativos, como vasoconstrição, hormônios antidiuréticos e secreção de aldosterona. Também elevam os níveis do peptídeo vasoativo bradicinina, um vasodilatador endógeno, induzem a vasodilatação, e reduzem a resistência periférica total – tanto arterial quanto venosa –, além da pressão arterial. Dessa forma, a pós-carga ventricular esquerda se reduz, elevando o débito cardíaco e diminuindo as pressões de enchimento (tanto esquerda quanto direita), o que melhora a congestão venosa pulmonar e sistêmica. Atuando na mesma via da angiotensina, os BRAs, por sua vez, se ligam aos receptores AT1, localizados no músculo liso vascular e em outros tecidos – como o coração –, e bloqueiam as ações danosas da angiotensina II. Eles induzem menos a vasoconstrição e a secreção de hormônio antidiurético e aldosterona e reduzem a pressão arterial. Assim como os IECA, os BRAs previnem danos à vasculatura, coração e rins¹³.

Como em alguns casos, os IECA ou BRA não suprimem suficientemente a formação excessiva de aldosterona, pacientes com IC moderada a grave também podem se beneficiar dos antagonistas da aldosterona. Os ARMs funcionam bloqueando competitivamente a ligação da aldosterona ao receptor mineralocorticoide, reduzindo a reabsorção de sódio e água, assim como a excreção de potássio, levando a efeitos cardioprotetores¹⁴.

Os diuréticos de alça agem inibindo o cotransportador luminal de sódio-cloreto de potássio, localizado no ramo ascendente espesso da alça de Henle, onde ocorre cerca de 20% a 30% da filtração de sódio. Em comparação com outros diuréticos, os diuréticos de alça reduzem a reabsorção de uma proporção muito maior de sódio, facilitando sua excreção, juntamente com água. Isso diminui o volume plasmático, a carga de trabalho cardíaca e a demanda de oxigênio e alivia os sinais e sintomas de excesso de volume. Atualmente, são usados para aliviar os sintomas associados à congestão pulmonar e edema periférico em pacientes com IC¹⁵.

Caso o paciente seja intolerante a IECA/BRA/INRA, outros vasodilatadores podem ser usados, como dinitrato de isossorbida ou hidralazina. O dinitrato de isossorbida libera óxido nítrico na célula do músculo liso vascular, o que ativa a guanilil ciclase – uma enzima que catalisa a formação de monofosfato de guanosina cíclico-GMP, a partir de trifosfato de guanosina-GTP. O aumento do GMP intracelular ativa uma série de reações, que reduzem o cálcio intracelular e a contratilidade do músculo liso vascular, causando relaxamento do músculo liso e vasodilatação. A hidralazina também atua no músculo liso vascular, com múltiplos efeitos, como a estimulação da liberação de óxido nítrico do endotélio vascular – com produção de GMPc e baixa concentração de cálcio intracelular, abertura de canais de potássio e inibição da liberação de cálcio do retículo sarcoplasmático, induzindo assim o relaxamento do músculo liso e subsequente vasodilatação¹⁶.

Ao inibir a bomba Na⁺ / K⁺ / ATPase no músculo cardíaco – responsável por levar íons de sódio para fora das células e trazer íons de potássio para dentro das células –, a digoxina estimula a contratilidade das células musculares cardíacas. Quando as concentrações de sódio na célula cardíaca aumentam, outro motor de eletrólito, conhecido como trocador de sódio-cálcio, empurra o excesso de íons de sódio para fora, enquanto traz íons de cálcio adicionais para dentro. Com isso, o cálcio intracelular aumenta e, consequentemente, eleva a força de contração e o débito cardíaco. O maior débito cardíaco é seguido por uma redução nas pressões de enchimento ventricular. A digoxina inibe o nó atrioventricular, ao estimular o sistema nervoso parassimpático, e diminui a condução elétrica no nó AV e a frequência cardíaca. Porém, não há registro de que o medicamento reduza a mortalidade¹⁷. Por bloquear o canal de corrente I_f, responsável pelo pacificador cardíaco, a ivabradina ajuda a prolongar o tempo diastólico e reduzir a frequência cardíaca, sem afetar a contração/relaxamento miocárdico ou a repolarização ventricular¹⁸.

2.2 Novas abordagens no tratamento farmacológico da insuficiência cardíaca

Diversas classes farmacológicas surgiram nos últimos anos, com benefícios comprovados no longo prazo. Abaixo, seus aspectos mais relevantes serão descritos, pois atualmente são subutilizados.

2.2.1 Sacubitril/Valsartana

Primeira da classe de inibidores do receptor de angiotensina–neprilisina (ARNI), a combinação sacubitril/valsartana atua no sistema renina-angiotensina-aldosterona (RAAS) e no sistema endopeptidase neutro. O sacubitril inibe a neprilisina e retarda a degradação de peptídeos natriuréticos, bradicinina, adrenomedulina e outros peptídeos. É indicado na IC crônica sintomática com fração de ejeção reduzida^{19,20}. A combinação também melhora a gravidade dos sintomas e a funcionalidade cardíaca em pacientes com ICFEp, reduzindo os níveis séricos do biomarcador NT-proBNP – aumentando o BNP –, um indicador da gravidade da IC, e melhorando a qualidade de vida após 24 semanas²¹.

O PARADIGM-HF²² – um dos maiores ensaios de IC já realizados – comparou o enalapril com o sacubitril/valsartana. Neste ensaio, 8.442 pacientes, com ICFe e FEVE ≤40%, receberam aleatoriamente enalapril ou sacubitril/valsartana duas vezes ao dia. O ensaio foi interrompido precocemente, após 27 meses, pois o sacubitril/valsartana atingiu o ponto final de parada pré-especificado de benefício. Os resultados mostraram uma taxa de eventos 20% menor em favor do sacubitril/valsartana. Até mesmo a taxa de mortalidade por qualquer causa foi 16% menor no grupo que recebeu sacubitril/valsartana. Os ARNIs, por sua vez, foram associados a melhorias na função diastólica, função ventricular esquerda, qualidade de vida e diminuição de arritmias ventriculares^{23,24}.

Nos ensaios PROVE-HF e EVALUATE-HF, a combinação sacubitril/valsartana mostrou eficácia na melhora das alterações estruturais e funcionais que ocorrem durante a IC. O medicamento melhora a remodelação cardíaca e diminui o biomarcador NT-pro BNP, revertendo os danos ao coração em pacientes com ICfEr²⁵. Além disso, ele é recomendado para substituir inibidores da ECA quando pacientes com ICfEr ainda são sintomáticos após a terapia ideal. Ao iniciar o tratamento com sacubitril/valsartana, existem alguns problemas de segurança, incluindo hipotensão sintomática, angioedema e risco de hipercalemia. Por isso, monitorar os níveis de pressão arterial, função renal e calemia é importante^{20,26}. Embora a combinação tenha sido aprovada para o mercado em 2015, ela ainda é subutilizada, apesar de seus benefícios comprovados²⁷.

2.2.2 Inibidores do cotransportador de glicose de sódio-2

Considera-se que pacientes com diabetes mellitus tipo 2 (DM2) são propensos a desenvolver eventos cardiovasculares e insuficiência cardíaca, o que pode causar altas taxas de hospitalização e mortalidade prematura²⁸. Os inibidores do cotransportador de sódio e glicose-2 (SGLT2) também demonstraram efeitos benéficos em pacientes com doenças cardiovascular^{29,30}. Os compostos desta classe são representados por empagliflozina, dapagliflozina, canagliflozina e ertugliflozina, que agem inibindo o transporte de glicose no tubo proximal do rim, resultando em glicosúria e, conseqüentemente, em níveis mais baixos de glicose no sangue^{28,31}.

Além do mecanismo de ação direto no controle da glicose, outros mecanismos indiretos são levados em consideração em relação aos possíveis benefícios cardiovasculares³². Os principais ensaios clínicos que relatam os benefícios dos inibidores de SGLT2 em pacientes com IC e FE reduzida, mais precisamente da dapagliflozina e da empagliflozina, são: DAPA-HF³³, DEFINE-HF³⁴ e EMPEROR-Reduced³⁵.

O estudo DAPA-HF³³, por exemplo, avaliou os efeitos de longo prazo da dapagliflozina na incidência de morte cardiovascular ou hospitalização por IC, independentemente da presença de DM. Esse estudo randomizado de fase 3 controlado por placebo, envolveu 4.744 pacientes com ICfEr crônica e um período mediano de 18 meses. Os resultados indicaram uma redução da mortalidade por todas as causas e do agravamento dos sintomas de IC, além de melhora da condição física e da qualidade de vida geral. Seus benefícios foram observados logo após o início do tratamento com dapagliflozina. A incidência de efeitos adversos foi relacionada à depleção de volume, disfunção renal ou hipoglicemia, mas não diferiu entre os grupos avaliados.

O efeito da dapagliflozina nos sintomas e na concentração plasmática do biomarcador de pacientes com ICfEr foi analisado pelo DEFINE-HF³⁴, que contou com a participação de 263 pacientes, administrados com dapagliflozina (10 mg/uma vez ao dia) ou placebo, por um período de 12

semanas, além da terapia recomendada para IC. Nesse estudo, a dapagliflozina induziu uma melhora nas condições de saúde ou nas concentrações plasmáticas de peptídeos natriuréticos.

O ensaio clínico EMPEROR-Reduced³⁵, por sua vez, investigou o resultado da empagliflozina em pacientes com ICFe crônica. Esse ensaio clínico duplo-cego envolveu 3.730 pacientes, que receberam empagliflozina (10 mg/uma vez ao dia) ou placebo, além da terapia recomendada para IC, por um período médio de 18 meses. As taxas de mortalidade cardiovascular e hospitalização, decorrentes do agravamento da IC, foram reduzidas pela empagliflozina, independentemente da presença de DM. O declínio anual na taxa de filtração renal foi reduzido, assim como a gravidade das complicações renais. Infecções fúngicas não complicadas do trato genital foram relatadas com mais frequência em pacientes administrados com empagliflozina.

Visando identificar os efeitos da empagliflozina em pacientes com ICFe crônica, o estudo EMPEROR-Preserved incluiu 5.988 pacientes, que foram randomizados 1:1 e receberam empagliflozina (10 mg/uma vez ao dia) ou placebo, assim como terapia clássica para IC. Durante um período de 26,2 meses, o desfecho primário foi obtido, correspondente a risco reduzido de hospitalização em pacientes com IC, independentemente da presença/ausência de diabetes. Efeitos benéficos também foram observados na TFGe, sem considerar os desfechos renais por si só. É importante ressaltar que os medicamentos mais usados para ICFe não demonstraram benefícios em pacientes com ICFe. Portanto, a empagliflozina é superior na melhoria dos resultados da IC, mesmo em pacientes com ICFe, que são sintomáticos e estáveis^{36,37}.

3. ESTRATÉGIAS DE TRATAMENTO EM PACIENTES COM INSUFICIÊNCIA CARDÍACA

Para o tratamento da ICFe ou com fração de ejeção levemente reduzida (FEVE $\geq$ 50% ou FEVE entre 40 e 49), as diretrizes recomendam a prescrição de diuréticos, como terapia de primeira linha. Outros fármacos – IECA ou BRA, betabloqueadores ou ARM – podem ser considerados como segunda alternativa³⁸. A estratégia de tratamento também se concentra na atenção à comorbidades como: hipertensão, fibrilação atrial, doença isquêmica cardíaca, hipertensão pulmonar, diabetes mellitus, doença renal crônica, doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC), anemia e obesidade. O manejo ideal das comorbidades demonstrou melhora nos sintomas e na qualidade de vida dos pacientes³⁹.

No caso de congestão, os diuréticos são eficazes e melhoram a sintomatologia. Existem provas de que nebivolol, candesartana, digoxina e espironolactona podem reduzir a hospitalização de pacientes com ICFe em ritmo sinusal⁴⁰. Além disso, além da empagliflozina, nenhum dos outros medicamentos atingiu consistentemente seu desfecho primário nos ensaios clínicos realizados, e nenhum reduziu a mortalidade e a morbidade^{36,37}. Em pacientes com fibrilação atrial (FA), a prescrição de um anticoagulante é

importante para a redução de eventos tromboembólicos. Para o controle da frequência cardíaca, recomenda-se o uso de digoxina, betabloqueadores ou verapamil/diltiazem, visando um controle ótimo da frequência entre 60 e 100 bpm^{41,42}.

Amiodarona e bloqueadores dos canais de cálcio (BCC) não diidropiridínicos são capazes de reduzir a frequência cardíaca. Mas devido aos efeitos adversos, devem ser substituídos, se possível. No caso de uma frequência ventricular rápida e sintomas, pode ser apropriado considerar a ablação do nó AV, e se houver indicações para cardioversor-desfibrilador implantável (CDI), a ablação do nó AV com a implantação de terapia de ressincronização cardíaca-desfibrilador (CRT-D) pode ser preferida. A estratégia de controle do ritmo não demonstrou ser superior à estratégia de controle da frequência. A cardioversão urgente é indicada se a FA for fatal⁴³.

Em relação ao tratamento da ICFEr, a base de evidências para o tratamento medicamentoso sugere que um IECA/BRA/INRA ou um betabloqueador deve ser iniciado – às vezes também IECA/BRA/INRA e betabloqueador ao mesmo tempo –, com doses tituladas para a dose máxima tolerada/alvo a cada duas semanas. IECA, betabloqueadores e ARM provaram melhorar a sobrevida e são recomendados para o tratamento de todos os pacientes com ICFEr. O sacubitril/valsartana demonstrou ser superior ao IECA na redução do risco de morte e hospitalização. Assim, ele é recomendado para substituir o IECA em casos de pacientes com ICFEr, caso eles sejam sintomáticos apesar da terapia ideal⁹.

No caso de pacientes descompensados, os betabloqueadores não devem ser iniciados. Caso já forem iniciados, os pacientes podem desenvolver piora dos sintomas de IC, como fadiga, dispneia, tontura ou disfunção erétil. Por isso, é importante ter cautela quanto à sua prescrição. Quando há fragilidade ou outras complicações, a exemplo de hemodinâmica marginal, pode ser necessário um período de tempo maior para titulação da dose¹⁰.

Um ARNI pode ser prescrito como uma alternativa à intolerância a IECA/BRA – por exemplo, angioedema –ou na ausência de hipotensão, desequilíbrio eletrolítico ou renal. Recomenda-se evitar a associação de ARNI com IECA e se um IECA for administrado anteriormente é preciso aguardar um período de washout de 36 horas antes do início de um ARNI, devido ao alto risco de angioedema. Esse atraso não é necessário ao mudar de BRA para ARNI⁴⁴. Ao aumentar a titulação de ARNI/IECA/BRA (a cada duas semanas ou mais), sugere-se monitorar o nível de potássio, função renal e pressão arterial. Doses menores de diuréticos de alça podem ser indicadas para a titulação ideal de ARNI/IECA/BRA, mantendo cuidado com a concentração de potássio, além da restrição alimentar/suplementação com potássio, pois o efeito caliurético dos diuréticos de alça pode não estar mais presente¹⁰.

Se os pacientes apresentarem FEVE $\leq 35\%$, as diretrizes recomendam o uso de ARMs para reduzir a mortalidade e a hospitalização.

ARMs – a exemplo de espironolactona ou eplerenona – são adicionados em pacientes com ICFe crônica sintomática, como uma terapia tripla (IECA/BRA/INRA + betabloqueadores + ARM), na ausência de contraindicações. É importante atingir a dose alvo de outros medicamentos antes de iniciar o tratamento com um antagonista da aldosterona e acompanhar os níveis de potássio e a função renal sob o tratamento. Inibidores de SGLT2 também podem ser adicionados, como parte da terapia quádrupla (IECA/BRA/INRA + betabloqueador + ARM + inibidor de SGLT2), na ausência de contraindicações. Não é necessário atingir doses alvo de outros medicamentos antes de adicionar inibidores de SGLT2, embora a dose do diurético de alça possa exigir ajustes com base no monitoramento rigoroso dos sintomas e do peso¹⁰.

Dinitrato de isossorbida/hidralazina, por sua vez, pode ser prescrito especialmente para pacientes afro-americanos, uma vez que a dose alvo de IECA/BRA/INRA + betabloqueadores + ARM tenha sido atingida. O inibidor do canal I_f , ivabradina, é recomendado em pacientes com ICFe sintomática ou FEVE $\leq 35\%$, em ritmo sinusal e frequência cardíaca ≥ 70 bpm, e para aqueles que foram hospitalizados por IC no último ano, apesar de receberem betabloqueadores na dose máxima tolerada, IECA e ARM. A titulação da dose deve ser realizada a cada duas semanas para diminuir a frequência cardíaca. No caso de pacientes ≥ 75 anos ou com histórico de defeitos de condução, a dose inicial recomendada é de 2,5 mg, duas vezes ao dia, administrada com as refeições¹⁰.

4. PARTICULARIDADES DOS PACIENTES COM INSUFICIÊNCIA CARDÍACA

4.1. Alterações induzidas pela idade

4.1.1. Estrutura e função cardiovascular

Foi observada uma redução na resposta após estimulação beta adrenérgica –devido ao acoplamento prejudicado dos receptores da proteína G à adenil ciclase e uma diminuição na concentração de adenil ciclase –, o que compromete a capacidade do coração envelhecido de aumentar o AMPc como resposta à estimulação dos receptores beta⁴⁵. As alterações cardiovasculares relacionadas à idade estão associadas a uma redução nas respostas cronotrópicas e inotrópicas, que diminuem com o tempo – o pico de contratilidade e a frequência cardíaca diminuem quase linearmente com a idade⁴⁶.

O preenchimento da diástole do ventrículo esquerdo é prejudicado pelo processo de envelhecimento, pois depende de energia e relaxamento miocárdico ativo. A liberação alterada de cálcio pelos cardiomiócitos, com consequente período contrátil prolongado do coração, também foi observada em idosos⁴⁷. Os altos depósitos de colágeno, amiloide e lipofuscina no espaço intersticial e a hipertrofia dos miócitos observados em idosos, por sua

vez, aumentam a rigidez cardíaca e diminuem a complacência cardíaca, alterando o enchimento cardíaco, especialmente em situações críticas⁴⁸⁻⁵⁰.

O aumento da rigidez vascular/arterial, decorrente da deposição de colágeno e reticulação na mídia vascular e à fragmentação da elastina arterial, juntamente com a vasorelaxação dependente do endotélio prejudicada – uma consequência da inflamação vascular e da síntese alterada de óxido nítrico endotelial, observada no envelhecimento – resulta em maior pós-carga e predisposição à hipertensão sistólica em idosos^{51,52}. Por fim, a síntese mitocondrial inadequada de trifosfato de adenosina em resposta ao estresse gera liberação alterada de energia, alterando as reações celulares, como expressão genética, remodelação da cromatina, sinalização intra/extracelular, homeostase iônica, contração muscular, síntese e secreção de proteínas e hormônios e liberação e recaptção de neurotransmissores⁵³.

4.1.2 Outros órgãos

Alterações associadas à idade na taxa de filtração glomerular e os desequilíbrios eletrolíticos, frequentemente observados em idosos – devido à desidratação, uso de diuréticos, entre outros – podem aumentar o risco de descompensação da IC e exacerbar o risco de efeitos colaterais dos medicamentos, com consequências perigosas, especialmente se o paciente também tiver doença renal crônica⁵⁴⁻⁵⁶.

Diminuição da complacência da função pulmonar é uma consequência do processo de envelhecimento do sistema respiratório. A presença de doença pulmonar crônica ou distúrbios respiratórios relacionados ao sono também tem potencial de elevar o risco de hipertensão pulmonar, estimular a sensação de dispneia e reduzir o enchimento biventricular^{57,58}. O envelhecimento do sistema nervoso autônomo, por sua vez, é caracterizado pela hiperreatividade simpática e aumento das concentrações plasmáticas de catecolaminas. Uma resposta simpática reduzida, no entanto, é observada com diminuição da resposta dos receptores de catecolaminas. Com isso, a taquicardia é menos sentida em idosos do que em adultos de meia-idade⁵⁹.

4.2. Diferenças de sexo na insuficiência cardíaca

Em relação às diferenças de sexo na IC, aparentemente uma grande parcela de mulheres tende a desenvolver ICEFp, com a etiologia da IC sendo hipertensão, disfunção diastólica ou patologia valvar, enquanto os homens desenvolvem mais ICEFr ou IC com fração de ejeção levemente reduzida (ICEFlr), com a etiologia geralmente sendo uma condição isquêmica⁶⁰. Além disso, considera-se que mulheres com IC são geralmente mais velhas, apresentam FE aumentada e sintomas mais frequentes associados à IC. Embora elas, muitas vezes, tenham múltiplas comorbidades em comparação aos homens, dados de uma meta-análise registraram uma melhor taxa de

prognóstico em relação ao risco de hospitalização e mortalidade, independentemente da FE⁶¹.

A cardioproteção encontrada nas mulheres pode ser decorrente da secreção de 17 β -estradiol, um estrogênio com um papel muito claro e estabelecido na neutralização de impulsos isquêmicos, hipertróficos, apoptóticos e citotóxicos relacionados ao coração^{62,63}. Estudos em animais indicaram que cardiomiócitos de modelos femininos tiveram maior taxa de sobrevivência após serem expostos ao estresse oxidativo, o que levou à morte celular. A explicação se baseia no fato de que o receptor de estrogênio alfa altamente expresso (ER- α) pode mediar a inibição de vias pró-apoptóticas e a ativação da via de sinalização Akt⁶⁴.

Outras diferenças em relação aos níveis plasmáticos de peptídeo natriurético tipo B (BNP), índice de massa ventricular esquerda, fração de ejeção ventricular esquerda e consumo máximo de oxigênio entre os sexos também foram observadas, sugerindo que os homens são mais suscetíveis ao desenvolvimento de IC do que as mulheres^{65,66}. Em relação ao tratamento, embora os inibidores da enzima de conversão da angiotensina (ECA) reduzam as taxas de morbidade e mortalidade tanto em homens quanto em mulheres, seu efeito parece ser mais pronunciado nos homens⁶⁷.

Os bloqueadores dos receptores da angiotensina II (BRA), por sua vez, parecem ter uma maior taxa de redução da mortalidade em mulheres do que em homens, mas não foi observada diferença entre as duas classes de medicamentos (inibidores da ECA e BRA) em relação à redução das taxas de mortalidade⁶⁸. Todos esses aspectos podem ocorrer por meio da ação do estrogênio na expressão do receptor da angiotensina II pelo gene ACE2, localizado no cromossomo X, e à maior incidência de tosse. Por isso, há uma maior taxa de descontinuação dos inibidores da ECA em mulheres⁶⁹.

Não foram observadas diferenças relacionadas ao sexo associadas a resultados do tratamento em pacientes administrados com betabloqueadores ou antagonistas dos receptores mineralocorticoides. Diferenças entre os sexos, porém, foram identificadas no tratamento com digoxina. Mulheres com uma concentração plasmática de digoxina de 1,2–2,0 ng/mL mostraram uma taxa de mortalidade mais alta do que os homens. Níveis plasmáticos de 0,5–0,9 ng/mL em homens foram associados à redução da mortalidade, mas nenhum efeito foi observado em mulheres⁷⁰.

5. PARTICULARIDADES DO TRATAMENTO DA INSUFICIÊNCIA CARDÍACA

5.1. Considerações farmacocinéticas e suas consequências

A redução do fluxo sanguíneo para o trato gastrointestinal causa diminuição da absorção de medicamentos. No caso de medicamentos com baixa permeabilidade ao tecido intestinal, o edema na mucosa intestinal pode afetar seu transporte para o intestino. A disfunção da parede intestinal secundária à hipoperfusão pode, ao longo do tempo, induzir inflamação

enteral crônica e desnutrição. Por outro lado, o aumento da permeabilidade intestinal em pacientes com IC pode estimular a transferência de medicamentos do trato gastrointestinal para o sangue portal^{71,72}.

Uma distribuição irregular de medicamentos nos tecidos ocorre com a redução da perfusão sanguínea nos órgãos centrais e periféricos, enquanto as diferenças na carga de água do corpo também podem afetar a distribuição medicamentosa⁷³⁻⁷⁵. Outro aspecto comprometido é a ligação às proteínas plasmáticas, principalmente após um infarto do miocárdio – a produção de α 1-glicoproteínas no fígado aumenta a necrose do tecido e as reações inflamatórias no miocárdio – ou em pacientes com caquexia⁷⁶.

A redução do fluxo sanguíneo hepático e renal altera o metabolismo e a eliminação dos fármacos administrados e seus metabólitos. Além da distribuição irregular no fígado – consequência da má infusão sanguínea hepática –, podem ocorrer, como consequência principal, congestão hepática e/ou hipóxia e lesões hepatocelulares, manifestadas por hepatocitólise, com o aumento das transaminases hepáticas, e distúrbios que afetam a atividade enzimática⁷⁷.

Como a concentração de substâncias ativas no local de ação ainda não pode ser determinada diretamente, a concentração plasmática é medida como um marcador substituto do efeito do medicamento, dependendo da concentração de substâncias ativas no local de ação⁷⁴. Na prática, alterações na farmacocinética foram observadas apenas em pacientes com complicações renais e/ou hepáticas, além de uma ação aumentada dos seguintes medicamentos após administração oral em pacientes com IC descompensada: captopril, enalapril, perindopril, carvedilol, felodipina, candesartana, furosemida, milrinona e enoximona^{78,79}.

Como a maioria dos estudos não incluiu pacientes com IC descompensada ou problemas renais ou hepáticos importantes, que envolvem alterações mais graves na PK e PD), os parâmetros farmacocinéticos e farmacodinâmicos ainda são pouco estudados em pacientes com IC. Recomenda-se, como isso, manter mais atenção ao monitoramento da eficácia e segurança dos medicamentos administrados. A titulação progressiva dos medicamentos também deve ser implementada e a relação benefício/risco avaliada periodicamente^{78,79}.

5.2. Considerações farmacodinâmicas

A farmacodinâmica, bem como sua tolerabilidade, pode ser afetada por vários mecanismos compensatórios neuronais e endocrinológicos na IC, incluindo a ativação do sistema renina-angiotensina (RAA) e simpático. A atividade nodal e a sensibilidade dos barorreceptores também são afetadas, e a resistência vascular periférica é aumentada. Esses aspectos podem causar uma resposta alterada aos fármacos administrados^{78,79}.

A ativação do sistema nervoso simpático é capaz de causar mudanças na perfusão das vísceras, especialmente dos órgãos esplênicos (fígado, trato gastrointestinal, rins), para manter a perfusão de órgãos vitais

(cérebro e coração), resultando em hipoperfusão no fígado e rins. O aumento da pressão central em pacientes com IC direita causa congestão hepática e dilatação da veia central nos ácinos hepáticos, induzindo isquemia e necrose hepatocelulares e reduzindo a atividade das enzimas microssomais⁷⁸⁻⁸⁰. Portanto, é importante considerar todas as alterações que podem ocorrer em pacientes com IC⁷⁸⁻⁸⁰.

5.3. Tratamento da insuficiência cardíaca na síndrome cardiorrenal

Sabe-se que a disfunção aguda/crônica de um órgão pode induzir a disfunção aguda/crônica do outro órgão. Por isso, a síndrome cardiorrenal foi definida como um espectro de doenças envolvendo o coração e os rins. Essa síndrome corresponde a uma interferência hemodinâmica entre o coração lesionado e as respostas dos rins e vice-versa. Vários mecanismos reforçam o diagnóstico de síndrome cardiorrenal, como interações hemodinâmicas entre o coração e os rins em pacientes com IC; produção de citocinas; impacto da doença aterosclerótica em ambos os órgãos; perturbações bioquímicas com o desenvolvimento da doença renal crônica; e alterações estruturais que aparecem no coração, devido à progressão da doença renal⁸¹⁻⁸³.

Portanto, a queda do débito cardíaco induz a ativação do sistema nervoso simpático, que aumenta o volume sistólico e a frequência cardíaca, como um mecanismo compensatório. A ativação do sistema nervoso simpático estimula a liberação de renina dos rins, com a consequência da ativação do SRAA. A queda do débito cardíaco induz a redução da perfusão dos rins, ocasionando lesões renais – correspondendo o início da síndrome cardiorrenal. A redução da perfusão nos rins estimula a liberação de renina, a ativação do SRAA e a retenção de sódio e água, gerada pela secreção de aldosterona e liberação do hormônio antidiurético, aumentando, posteriormente, a pressão arterial média e a pré-carga e diminuindo o débito cardíaco. A ativação do SRAA também causa vasoconstrição, o que contribuirá para a redução da perfusão renal⁸¹⁻⁸³.

A doença renal crônica (DRC) pode gerar disfunção cardiovascular, pois a baixa taxa de filtração glomerular ativa o SRAA, o que leva, com o tempo, à remodelação cardíaca e à hipertrofia ventricular esquerda. Ela envolve a redução na produção de eritropoetina ao longo do tempo, causando anemia, o que aumenta o risco de eventos isquêmicos. Também diminui a produção de vitamina D e estimula o paratormônio, elevando os níveis de cálcio e fósforo, o risco de calcificação coronária e vascular, e, mais uma vez, o risco de eventos isquêmicos⁸⁵. Desequilíbrios eletrolíticos são observados em pacientes com DRC, mais precisamente, hipercalcemia, reforçando o risco de complicações cardiovasculares⁸¹.

Portanto, o tratamento da síndrome cardiorrenal é desafiador e deve ser direcionado ao mecanismo fisiopatológico específico envolvido. A sobrecarga de volume pode ser tratada pela prescrição de diuréticos (geralmente diuréticos de alça, pois são os diuréticos mais potentes, por

exemplo, furosemida, torsemida e bumetanida) ou pelo uso de métodos de ultrafiltração. A adição de um diurético tiazídico a um diurético de alça pode ser preferida no caso de resistência diurética, como uma abordagem inicial para restaurar a euvolemia^{81,83}.

Em relação ao tratamento da IC em pacientes com doença renal, a função renal e o nível de potássio devem ser verificados dentro de 1 a 2 semanas do início ou aumento da titulação de um IECA/BRA/RNA. Em relação aos antagonistas da aldosterona (ARM), em pacientes com função renal preservada ou comprometimento leve a moderado, os níveis de potássio e a função renal devem ser verificados dentro de 2 a 3 dias após o início da terapia, seguido de uma verificação após 7 dias de tratamento e, pelo menos, mensalmente durante os primeiros 3 meses e, depois, a cada 3 meses¹⁰.

Em pacientes com insuficiência renal grave, os BRAs/IECAs são considerados seguros. A dose inicial de ARNI (sacubitril/valsartana) deve ser reduzida para 24/26 mg, duas vezes ao dia, em pacientes com insuficiência renal grave. A dose de ARNI também pode precisar ser reduzida em caso de hipotensão ou hipercalemia. Os ARMs são contraindicados em pacientes com insuficiência renal grave, creatinina > 2,5 mg/dL em homens, creatinina > 2 mg/dL em mulheres ou potássio > 5,0 mEq/L. Quanto aos inibidores de SGLT2, atualmente não há evidências sobre ajustes de dose em pacientes com TFGe <30 mL/min/1,73 m² para dapagliflozina e TFGe < 20 mL/min/1,73 m² para empagliflozina. Como regra geral, uma diminuição da TFGe superior a 30% ou o aparecimento de hipercalemia deve alertar o clínico para ajustar (diminuir) as doses dos medicamentos para IC¹⁰.

5.4 Tratamento de insuficiência cardíaca na gravidez e lactação

Durante a gravidez, as necessidades fisiológicas aumentadas são parcialmente satisfeitas por meio de mudanças na fisiologia do sistema cardiovascular, que tem que se adaptar às demandas metabólicas extras do feto e dos outros sistemas orgânicos. Portanto, o aumento do tamanho e da atividade do útero, bem como o aumento do fluxo sanguíneo no espaço coriódécidual, representa trabalho extra para o sistema cardiovascular. Além disso, durante a gravidez, a pele e os rins têm uma perfusão aumentada que lhes permite dispersar o calor e reter sódio e água^{86,87}.

Os sintomas da IC são mais propensos a aparecer no segundo trimestre, como consequência de um aumento do débito cardíaco e do volume intravascular – ou durante a gravidez, o volume plasmático aumenta em 40% e o débito cardíaco em 30% a 50%. Portanto, o manejo terapêutico da IC durante a gravidez será adaptado ao cenário clínico e à gravidade da patologia. Para os casos em que a administração oral de medicamentos é suficiente, diuréticos, betabloqueadores, hidralazina ou nitratos podem ser recomendados⁸⁸.

Normalmente, os diuréticos representam o tratamento de primeira linha para mulheres grávidas com IC, devido ao aumento da pré-carga

associado à gravidez –portanto, a redução da pré-carga diminuirá a pressão de enchimento do lado esquerdo e a pressão capilar pulmonar e, assim, permitirá a reabsorção do fluido intersticial pulmonar. Atualmente, não há evidências de que os diuréticos sejam diretamente responsáveis pelas restrições do crescimento fetal. Os betabloqueadores diminuem a frequência cardíaca e permitem um maior enchimento durante a diástole. Os bloqueadores beta-1 seletivos – por exemplo, succinato de metoprolol ou bisoprolol – são preferidos e mais bem tolerados⁸⁶.

Em relação ao tratamento da IC antes da gravidez, os IECA, BRA, ARNI, ARM e inibidores de SGLT2, bem como a ivabradina, devem ser evitados e interrompidos antes da concepção devido ao risco aumentado de dano fetal. Recomenda-se que a gravidez seja planejada e monitorada de perto por uma equipe multidisciplinar de especialistas para evitar a descompensação da IC e o dano fetal (induzido pela patologia ou pelo tratamento). Hidralazina, metildopa ou nitratos orais também podem ser recomendados durante a gravidez. Em pacientes com fibrilação atrial, as heparinas de baixo peso molecular são a primeira escolha de tratamento anticoagulante – os NOAC devem ser evitados devido à insuficiência de dados sobre sua segurança³⁸.

Em relação ao período de amamentação em mulheres com IC, é importante saber que o tratamento da mãe prevalece sobre a compatibilidade com a amamentação, e que os benefícios da amamentação são importantes tanto para a mãe quanto para a criança^{89,90}. O enalapril está entre as opções preferidas de IECA – por apresentar os dados de segurança mais asseguradores – e pode ser usado desde o nascimento. Como segunda opção, entre os BRA, a losartana pode ser uma boa escolha, devido ao seu extenso metabolismo de primeira passagem e, portanto, baixa concentração sistêmica, mas a amamentação deve ser realizada com cautela⁸⁹.

Dos betabloqueadores, o succinato de metoprolol ou o propranolol são as escolhas preferidas – perfil farmacocinético favorável e dados asseguradores. Adicionalmente, o carvedilol ou o bisoprolol podem ser considerados como segunda opção de tratamento. A associação sacubitril/valsartana deve ser evitada, devido à falta de dados quanto ao seu uso durante a gestação, assim como os inibidores do SGLT2. Além disso, há boas evidências para o uso de digoxina, hidralazina e espironolactona durante o período de amamentação. O monitoramento de bebês expostos a betabloqueadores ou IECA é recomendado para hipotensão – especialmente em neonatos –, letargia, sonolência, bradicardia, alimentação deficiente ou ganho de peso⁹⁰.

6. REAÇÕES ADVERSAS A MEDICAMENTOS EM PACIENTES COM INSUFICIÊNCIA CARDÍACA

Estimou-se que as reações adversas a medicamentos (RAMs) sejam responsáveis por aproximadamente 10% a 20% das admissões hospitalares em unidades geriátricas. Além disso, um estudo observacional destacou que

os problemas iatrogênicos foram responsáveis por quase 7% das admissões por IC e estavam associados a maior mortalidade e internações hospitalares prolongadas, em comparação com aquelas de causas não iatrogênicas. Assim, a descompensação de pacientes com IC devido a condições iatrogênicas é um problema conhecido e documentado, que leva ao aumento das taxas de morbidade e mortalidade. Portanto, o gerenciamento de todos os medicamentos prescritos é obrigatório para esses pacientes⁹¹.

Parece que também há diferenças entre homens e mulheres em relação às RAMs. Embora as mulheres estejam sub-representadas em todas as fases dos ensaios clínicos e pouco se saiba sobre esse aspecto, várias meta-análises concluíram que as mulheres são mais suscetíveis (1,5–1,7×) ao desenvolvimento de RAMs do que os homens e também correm maior risco de hospitalização devido à gravidade das RAMs^{92,93}. Como as mulheres geralmente apresentam ICEFp com fatores de risco adicionais – comorbidades e idade avançada – em comparação com outros tipos de IC, parece haver uma alta incidência de polifarmácia, pois elas tendem a tomar mais medicamentos do que os homens – incluindo medicamentos de venda livre e suplementos alimentares. Portanto, elas têm um risco aumentado de eventos iatrogênicos – devido a RAMs e interações medicamentosas – e baixa adesão ao tratamento⁹³.

Outras explicações podem sublinhar o problema de alto risco iatrogênico. As diferenças sexuais na farmacocinética e farmacodinâmica dos medicamentos administrados – em relação ao volume de distribuição, depuração hepática/renal, hormônios sexuais, alterações na expressão do alvo do medicamento e nas vias de transdução de sinal, condições imunológicas, entre outros – predisõem as mulheres a uma maior probabilidade de sobredosagem do que os homens⁹³.

A arritmia ventricular induzida por medicamentos (Torsades de Pointes) é mais frequentemente encontrada em mulheres, pois elas têm intervalos QTc mais longos, provavelmente devido à modulação do hormônio sexual dos canais de Ca²⁺ e K⁺ implicados na repolarização ventricular. As diferenças nos hábitos de prescrição para homens e mulheres, em comparação com as diretrizes recomendadas, são outra razão que sustenta a alta incidência de RAMs em mulheres, bem como a baixa qualidade de vida geral observada em pacientes com IC⁹³.

Todas as diferenças relacionadas ao sexo em pacientes do sexo feminino predisõem as mulheres a uma maior probabilidade de complicações induzidas por medicamentos, como problemas de sangramento – por exemplo, sob antitrombóticos; anormalidades eletrolíticas – por exemplo, sob diuréticos; tosse e aumento da creatinina – sob tratamento com inibidores da ECA, miopatia – sob tratamento com estatinas; hepatotoxicidade; doenças de pele; entre outros. Assim, é importante ajustar a dosagem do medicamento em função do peso/tamanho corporal total ou da taxa de filtração glomerular e titulá-la para o efeito clínico necessário,

especialmente naqueles com um índice terapêutico estreito, a fim de evitar a incidência de RAMs⁹³.

7. DESCONTINUAÇÃO DE MEDICAMENTOS EM PACIENTES COM INSUFICIÊNCIA CARDÍACA

Vários artigos também discutem os resultados negativos de pacientes com IC após a interrupção do tratamento crônico para IC^{94,95}. Foi observado que os inibidores do SRAA fornecem os resultados mais benéficos em termos de redução da mortalidade em pacientes com ICFeR, embora a função renal seja afetada no início do estudo⁹⁶. A interrupção desses medicamentos em pacientes com ICFeR foi associada ao aumento da mortalidade e às admissões de re-hospitalização após 1 mês, 3 meses e 1 ano, o que levou à conclusão de que os inibidores do SRAA não devem ser descontinuados em pacientes com disfunção renal moderada a grave se os benefícios superarem os riscos⁹⁷.

Em relação à descontinuação dos betabloqueadores, embora estejam associados a um risco de efeitos inotrópicos negativos e hipotensão, a European Society of Cardiology (ESC) recomenda não interromper o tratamento com betabloqueadores a menos que haja hipotensão grave, devido ao risco de efeitos rebote – como taquicardia de rebote, agravamento da angina de peito, risco de arritmia ventricular – e à correlação com o aumento das taxas de mortalidade e readmissões após a cessação do tratamento. Ensaios destacaram que a administração contínua de betabloqueadores em pacientes com IC descompensada reduziu as taxas de mortalidade e readmissão⁹⁸.

REFERÊNCIAS

1. Heidenreich PA, Bozkurt B, Aguilar D, Allen LA, Byun JJ, Colvin MM, Deswal A, Drazner MH, Dunlay SM, Evers LR, et al. 2022 AHA/ACC/HFSA guideline for the management of heart failure: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *Circulation*. 2022;145:e895–e1032.
2. Greene SJ, Butler J, Albert NM, DeVore AD, Sharma PP, Duffy CI, Hill CL, McCague K, Mi X, Patterson JH. Medical therapy for heart failure with reduced ejection fraction: the CHAMP-HF registry. *J Am Coll Cardiol*. 2018;72:351–366.
3. Sandhu AT, Kohsaka S, Turakhia MP, Lewis EF, Heidenreich PA. Evaluation of quality of care for US veterans with recent-onset heart failure with reduced ejection fraction. *JAMA Cardiol*. 2022;7:130–139.
4. Scholte NTB, Gürgöze MT, Aydın D, Theuns DAMJ, Manintveld OC, Ronner E, Boersma E, de Boer RA, van der Boon RMA, Brugts JJ.

Telemonitoring for heart failure: a meta-analysis. *Eur Heart J.* 2023;44:2911–2926.

5. Desai AS, Maclean T, Blood AJ, Bosque-Hamilton J, Dunning J, Fischer C, Fera L, Smith KV, Waghlikar K, Zelle D, et al. Remote optimization of guideline-directed medical therapy in patients with heart failure with reduced ejection fraction. *JAMA Cardiol.* 2020;5:1430–1434.

6. Ghazi L, Yamamoto Y, Riello RJ, Coronel-Moreno C, Martin M, O'Connor KD, Simonov M, Huang J, Olufade T, McDermott J, et al. Electronic alerts to improve heart failure therapy in outpatient practice. *J Am Coll Cardiol.* 2022;79:2203–2213.

7. Allen LA, Venechuk G, McIlvennan CK, Page RL, Knoepke CE, Helmkamp LJ, Khazanie P, Peterson PN, Pierce K, Harger G, et al. An electronically delivered patient-activation tool for intensification of medications for chronic heart failure with reduced ejection fraction. *Circulation.* 2021;143:427–437.

8. Brahmbhatt DH, Cowie MR. Remote management of heart failure: an overview of telemonitoring technologies. *Card Fail Rev.* 2019;5:86–92.

9. Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, Butler J, Casey DE Jr, Drazner MH, 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–e239.

10. Writing Committee, Maddox TM, Januzzi JL Jr, Allen LA, Breathett K, Butler J, et al. 2021 Update to the 2017 ACC Expert Consensus Decision Pathway for Optimization of Heart Failure Treatment: Answers to 10 Pivotal Issues About Heart Failure with Reduced Ejection Fraction: A Report of the American College of Cardiology Solution Set Oversight Committee. *J Am Coll Cardiol.* 2021;77:772–810.

11. Oliver E, Mayor F Jr, D'Ocon P. Beta-blockers: Historical Perspective and Mechanisms of Action. *Rev Esp Cardiol.* 2019;72:853–62.

12. Bie P, Mølstrøm S, Wamberg S. Normotensive sodium loading in conscious dogs: Regulation of renin secretion during beta-receptor blockade. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* 2009;296:R428–35.

13. Sayer G, Bhat G. The renin-angiotensin-aldosterone system and heart failure. *Cardiol Clin.* 2014;32:21–32.

14. Bruno N, Sinagra G, Paolillo S, Bonomi A, Corrà U, Piepoli M, et al. Mineralocorticoid receptor antagonists for heart failure: A real-life observational study. *ESC Heart Fail.* 2018;5:267–74.

15. Casu G, Merella P. Diuretic Therapy in Heart Failure-Current Approaches. *Eur Cardiol*. 2015;10:42–7.
16. Levine TB. Role of vasodilators in the treatment of congestive heart failure. *Am J Cardiol*. 1985;55:32A–35A.
17. David MNV, Shetty M. Digoxin Toxicity. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021 [citado em 2025 Mar 21]. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK556025/>
18. Reed M, Kerndt CC, Nicolas D. Ivabradine. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021 [citado em 2025 Mar 21]. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK507783/>
19. Yancy C, Jessup M, Butler J, Casey DE Jr, Colvin MM, Drazner MH, et al. 2017 ACC/AHA/HFSA Focused Update of the 2013 ACCF/AHA Guideline for the Management of Heart Failure: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Failure Society of America. *Circulation*. 2017;136:e137–61.
20. Sauer AJ, Cole R, Jensen BC, Pal J, Sharma N, Yehya A, et al. Practical guidance on the use of sacubitril/valsartan for heart failure. *Heart Fail Rev*. 2019;24:167–76.
21. Chandra A, Lewis E, Claggett B, Desai AS, Packer M, Zile MR, et al. The Effects of sacubitril/valsartan on physical and social activity limitations in heart failure patients: The PARADIGM-HF Trial. *JAMA Cardiol*. 2018;3:498–505.
22. Velazquez E, Morrow D, DeVore A, Duffy CI, Ambrosy AP, McCague K, et al. Angiotensin-neprilysin inhibition in acute decompensated heart failure. *N Engl J Med*. 2019;380:539–48.
23. Myhre PL, Vaduganathan M, Claggett B, Packer M, Desai AS, Rouleau JL, et al. B-type natriuretic peptide during treatment with sacubitril/valsartan: The PARADIGM-HF trial. *J Am Coll Cardiol*. 2019;73:1264–72.
24. Lewis EF, Claggett BL, McMurray JJV, Packer M, Lefkowitz MP, Rouleau JL, et al. Health-related quality of life outcomes in PARADIGM-HF. *Circ Heart Fail*. 2017;10:e003430.
25. Seferovic P, Ponikowski P, Anker S, Bauersachs J, Chioncel O, Cleland JGF, et al. Clinical practice update on heart failure 2019: Pharmacotherapy, procedures, devices and patient management. An expert consensus meeting

report of The Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *Eur J Heart Fail.* 2019;21:1169–86.

26. Gillette M, Bozkurt B. Ins and Outs: Perspectives of inpatient prescribing for sacubitril/valsartan. *Ann Pharmacother.* 2020;55:805–13.

27. Byrne D, Fahey T, Moriarty F. Efficacy and safety of sacubitril/valsartan in the treatment of heart failure: Protocol for a systematic review incorporating unpublished clinical study reports. *HRB Open Res.* 2020;3:5.

28. Scheen AJ. Sodium-glucose cotransporter type 2 inhibitors for the treatment of type 2 diabetes mellitus. *Nat Rev Endocrinol.* 2020;16:556–77.

29. Al Hamed FA, Elewa H. Potential Therapeutic Effects of Sodium Glucose-linked Cotransporter 2 Inhibitors in Stroke. *Clin Ther.* 2020;42:e242–49.

30. Ling AW, Chan CC, Chen SW, Kao YW, Huang CY, Chan YH, et al. The risk of new-onset atrial fibrillation in patients with type 2 diabetes mellitus treated with sodium glucose cotransporter 2 inhibitors versus dipeptidyl peptidase-4 inhibitors. *Cardiovasc Diabetol.* 2020;19:188.

31. Lee HC, Shiou YL, Jhuo SJ, Chang CY, Liu PL, Jhuang WJ, et al. The sodium-glucose co-transporter 2 inhibitor empagliflozin attenuates cardiac fibrosis and improves ventricular hemodynamics in hypertensive heart failure rats. *Cardiovasc Diabetol.* 2019;18:45.

32. Grubic-Rotkvic P, Cigrovski-Berkovic M, Bulj N, Rotkvic L. Minireview: Are SGLT2 inhibitors heart savers in diabetes? *Heart Fail Rev.* 2020;25:899–905.

33. McMurray JJV, Solomon SD, Inzucchi SE, Køber L, Kosiborod MN, Martinez FA, et al. Dapagliflozin in patients with heart failure and reduced ejection fraction. *N Engl J Med.* 2019;381:1995–2008.

34. Nassif ME, Windsor SL, Tang F, Khariton Y, Husain M, Inzucchi SE, et al. Dapagliflozin effects on biomarkers, symptoms, and functional status in patients with heart failure with reduced ejection fraction: The DEFINE-HF Trial. *Circulation.* 2019;140:1463–76.

35. Packer M, Anker SD, Butler J, Filippatos G, Pocock SJ, Carson P, et al. EMPEROR-Reduced Trial Investigators. Cardiovascular and renal outcomes with empagliflozin in heart failure. *N Engl J Med.* 2020;383:1413–24.

36. Anker SD, Butler J, Filippatos G, Shahzeb Khan M, Ferreira JP, Bocchi E, et al. Baseline characteristics of patients with heart failure with preserved

ejection fraction in the EMPEROR-Preserved trial. *Eur J Heart Fail.* 2020;22:2383–92.

37. Packer M, Butler J, Zannad F, Filippatos G, Ferreira JP, Pocock SJ, et al. Effect of empagliflozin on worsening heart failure events in patients with heart failure and preserved ejection fraction: EMPEROR-Preserved Trial. *Circulation.* 2021;144:1284–94.

38. McDonagh TA, Metra M, Adamo M, Gardner RS, Baumbach A, Böhm M, et al. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J.* 2021;42:3599–3726.

39. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, Bueno H, Cleland JG, Coats AJ, 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). *Eur J Heart Fail.* 2016;18:891–975.

40. Gazewood JD, Turner PL. Heart failure with preserved ejection fraction: Diagnosis and management. *Am Fam Physician.* 2017;96:582–8.

41. Mulder BA, Schnabel RB, Rienstra M. Predicting the future in patients with atrial fibrillation: Who develops heart failure? *Eur J Heart Fail.* 2013;15:366–7.

42. Ouyang AJ, Lv YN, Zhong HL, Wen JH, Wei XH, Peng HW, et al. Meta-analysis of digoxin use and risk of mortality in patients with atrial fibrillation. *Am J Cardiol.* 2015;115:901–6.

43. Van Gelder IC, Haegeli LM, Brandes A, Heidbuchel H, Aliot E, Kautzner J, et al. Rationale and current perspective for early rhythm control therapy in atrial fibrillation. *Europace.* 2011;13:1517–25.

44. Packer M, Califf RM, Konstam MA, Krum H, McMurray JJ, Rouleau JL, et al. Comparison of omapatrilat and enalapril in patients with chronic heart failure: The Omapatrilat Versus Enalapril Randomized Trial of Utility in Reducing Events (OVERTURE). *Circulation.* 2002;106:920–6.

45. Fleg JL, Strait J. Age-associated changes in cardiovascular structure and function: A fertile milieu for future disease. *Heart Fail Rev.* 2012;17:545–54.

46. Lakatta EG. Diminished beta-adrenergic modulation of cardiovascular function in advanced age. *Cardiol Clin.* 1986;4:185–200.

47. Loffredo FS, Nikolova AP, Pancoast JR, Lee RT. Heart failure with preserved ejection fraction: Molecular pathways of the aging myocardium. *Circ Res*. 2014;115:97–107.
48. Olivetti G, Melissari M, Capasso JM, Anversa P. Cardiomyopathy of the aging human heart. Myocyte loss and reactive cellular hypertrophy. *Circ Res*. 1991;68:1560–8.
49. Burgess ML, McCrea JC, Hedrick HL. Age-associated changes in cardiac matrix and integrins. *Mech Ageing Dev*. 2001;122:1739–56.
50. Eghbali M, Eghbali M, Robinson TF, Seifter S, Blumenfeld OO. Collagen accumulation in heart ventricles as a function of growth and aging. *Cardiovasc Res*. 1989;23:723–30.
51. Lakatta EG, Levy D. Arterial and cardiac aging: Major shareholders in cardiovascular disease enterprises: Part I: Aging arteries: A “set up” for vascular disease. *Circulation*. 2003;107:139–46.
52. Lakatta EG, Levy D. Arterial and cardiac aging: Major shareholders in cardiovascular disease enterprises: Part II: The aging heart in health: Links to heart disease. *Circulation*. 2003;107:346–54.
53. Picard M, McEwen BS. Psychological stress and mitochondria: A conceptual framework. *Psychosom Med*. 2018;80:126–40.
54. Liamis G, Milionis HJ, Elisaf M. A review of drug-induced hypernatraemia. *NDT Plus*. 2009;2:339–46.
55. Miller M. Fluid and electrolyte homeostasis in the elderly: Physiological changes of ageing and clinical consequences. *Baillière's Clin Endocrinol Metab*. 1997;11:367–87.
56. Peeters LEJ, Kester MP, Feyz L, Van Den Bemt PMLA, Koch BCP, Van Gelder T, et al. Pharmacokinetic and pharmacodynamic considerations in the treatment of the elderly patient with hypertension. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*. 2019;15:287–97.
57. Barr RG, Bluemke DA, Ahmed FS, Carr JJ, Enright PL, Hoffman EA, et al. Percent emphysema, airflow obstruction, and impaired left ventricular filling. *N Engl J Med*. 2010;362:217–27.
58. Petrescu C, Schlink U, Richter M, Suci O, Ionovici R, Herbarth O. Risk assessment of the respiratory health effects due to air pollution and meteorological factors in a population from Drobeta Turnu Severin, Romania.

In: Proceedings of the 17th European Symposium on Computer Aided Process Engineering; 2007 May 27–30; Cluj, Romania. Vol. 24. p. 1205–10.

59. Monfredi O, Lakatta EG. Complexities in cardiovascular rhythmicity: Perspectives on circadian normality, ageing and disease. *Cardiovasc Res*. 2019;115:1576–95.

60. Savarese G, D'Amario D. Sex differences in heart failure. *Adv Exp Med Biol*. 2018;1065:529–44.

61. Aimo A, Vergaro G, Barison A, Maffei S, Borrelli C, Morrone D, et al. Sex-related differences in chronic heart failure. *Int J Cardiol*. 2018;255:145–51.

62. Luo T, Kim JK. The role of estrogen and estrogen receptors on cardiomyocytes: An overview. *Can J Cardiol*. 2016;32:1017–25.

63. Bouma W, Noma M, Kanemoto S, Matsubara M, Leshnower BG, Hinmon R, et al. Sex-related resistance to myocardial ischemia-reperfusion injury is associated with high constitutive ARC expression. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2010;298:H1510–7.

64. Jia M, Dahlman-Wright K, Gustafsson JÅ. Estrogen receptor alpha and beta in health and disease. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2015;29:557–68.

65. Tasevska-Dinevska G, Kennedy LM, Cline-Iwarson A, Cline C, Erhardt L, Willenheimer R. Gender differences in variables related to B-natriuretic peptide. *Int J Cardiol*. 2011;149:364–71.

66. Elmariah S, Goldberg LR, Allen MT, Kao A. Effects of gender on peak oxygen consumption and the timing of cardiac transplantation. *J Am Coll Cardiol*. 2006;47(11):2237–42.

67. van Deursen VM, Urso R, Laroche C, Damman K, Dahlström U, Tavazzi L, et al. Co-morbidities in patients with heart failure: An analysis of the European Heart Failure Pilot Survey. *Eur J Heart Fail*. 2014;16(1):103–11.

68. Hudson M, Rahme E, Behloul H, Sheppard R, Pilote L. Sex differences in the effectiveness of angiotensin receptor blockers and angiotensin-converting enzyme inhibitors in patients with congestive heart failure—A population study. *Eur J Heart Fail*. 2007;9(6):602–9.

69. Ghali JK, Lindenfeld J. Sex differences in response to chronic heart failure therapies. *Expert Rev Cardiovasc Ther*. 2008;6(5):555–65.

70. Adams KF Jr, Patterson JH, Gattis WA, O'Connor CM, Lee CR, Schwartz TA, et al. Relationship of serum digoxin concentration to mortality and morbidity in women in the Digitalis Investigation Group trial: A retrospective analysis. *J Am Coll Cardiol*. 2005;46(3):497-504.
71. Valentova M, von Haehling S. An overview of recent developments in the treatment of heart failure: Update from the ESC Congress 2013. *Expert Opin Investig Drugs*. 2014;23(4):573-8.
72. Arutyunov GP, Kostyukevich OI, Serov RA, Rylova NV, Bylova NA. Collagen accumulation and dysfunctional mucosal barrier of the small intestine in patients with chronic heart failure. *Int J Cardiol*. 2008;125(2):240-5.
73. Sandek A, Bauditz J, Swidsinski A, Buhner S, Weber-Eibel J, von Haehling S, et al. Altered intestinal function in patients with chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 2007;50(16):1561-9.
74. Schwartz JB. The current state of knowledge on age, sex, and their interactions on clinical pharmacology. *Clin Pharmacol Ther*. 2007;82(1):87-96.
75. Sica DA, Wood M, Hess M. Gender and its effect in cardiovascular pharmacotherapeutics: Recent considerations. *Congest Heart Fail*. 2005;11(3):163-6.
76. Ogawa R, Stachnik JM, Echizen H. Clinical pharmacokinetics of drugs in patients with heart failure: An update (part 1, drugs administered intravenously). *Clin Pharmacokinet*. 2013;52(3):169-85.
77. Valentová M, von Haehling S, Doehner W, Murín J, Anker SD, Sandek A. Liver dysfunction and its nutritional implications in heart failure. *Nutrition*. 2013;29(3):370-8.
78. Ogawa R, Stachnik JM, Echizen H. Clinical pharmacokinetics of drugs in patients with heart failure: An update (part 2, drugs administered orally). *Clin Pharmacokinet*. 2014;53(11):1083-1114.
79. Mangoni AA, Jarmuzewska EA. The influence of heart failure on the pharmacokinetics of cardiovascular and noncardiovascular drugs: A critical appraisal of the evidence. *Br J Clin Pharmacol*. 2019;85(1):20-36.
80. Bader F, Atallah B, Brennan LF, Rimawi RH, Khalil ME. Heart failure in the elderly: Ten peculiar management considerations. *Heart Fail Rev*. 2017;22(3):219-28.

81. Rangaswami J, Bhalla V, Blair JEA, Chang TI, Costa S, Lentine KL, et al. Cardiorenal syndrome: classification, pathophysiology, diagnosis, and treatment strategies: A scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2019;139(16):e840-78.
82. Rangaswami J, Mathew RO. Pathophysiological mechanisms in cardiorenal syndrome. *Adv Chronic Kidney Dis*. 2018;25(5):400-7.
83. Kousa O, Mullane R, Aboeata A. Cardiorenal syndrome. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK542305/>
84. Damman K, Testani JM. The kidney in heart failure: An update. *Eur Heart J*. 2015;36(23):1437-44.
85. Ronco C, Chionh CY, Haapio M, Anavekar NS, House A, Bellomo R. The cardiorenal syndrome. *Blood Purif*. 2009;27(1):114-26.
86. Anthony J, Sliwa K. Decompensated heart failure in pregnancy. *Card Fail Rev*. 2016;2(1):20-6.
87. Stergiopoulos K, Lima FV, Butler J. Heart failure in pregnancy: A problem hiding in plain sight. *J Am Heart Assoc*. 2019;8(18):e012905.
88. Dorn GW 2nd. The fuzzy logic of physiological cardiac hypertrophy. *Hypertension*. 2007;49(5):962-70.
89. Kearney L, Wright P, Fhadil S, Thomas M. Postpartum cardiomyopathy and considerations for breastfeeding. *Card Fail Rev*. 2018;4(2):112-8.
90. Tschiderer L, Seekircher L, Kunutsor SK, Peters SAE, O'Keeffe LM, Willeit P. Breastfeeding is associated with a reduced maternal cardiovascular risk: Systematic review and meta-analysis involving data from 8 studies and 1 192 700 parous women. *J Am Heart Assoc*. 2022;11(7):e022746.
91. Rich MW, Shah AS, Vinson JM, Freedland KE, Kuru T, Sperry JC. Iatrogenic congestive heart failure in older adults: Clinical course and prognosis. *J Am Geriatr Soc*. 1996;44(6):638-43.
92. Bots SH, Groepenhoff F, Eikendal ALM, Tannenbaum C, Rochon PA, Regitz-Zagrosek V, et al. Adverse drug reactions to guideline-recommended heart failure drugs in women: A systematic review of the literature. *JACC Heart Fail*. 2019;7(3):258-66.

93. Tamargo J, Rosano G, Walther T, Duarte J, Niessner A, Kaski JC, et al. Gender differences in the effects of cardiovascular drugs. *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother*. 2017;3(3):163-82.
94. O'Brien ET. Beta-blockade withdrawal. *Lancet*. 1975;2(7932):819.
95. Miller RR, Olson HG, Amsterdam EA, Mason DT. Propranolol-withdrawal rebound phenomenon. Exacerbation of coronary events after abrupt cessation of antianginal therapy. *N Engl J Med*. 1975;293(9):416-8.
96. Clark H, Krum H, Hopper I. Worsening renal function during renin-angiotensin-aldosterone system inhibitor initiation and long-term outcomes in patients with left ventricular systolic dysfunction. *Eur J Heart Fail*. 2014;16(1):41-8.
97. Clark AL, Kalra PR, Petrie MC, Mark PB, Tomlinson LA, Tomson CR. Change in renal function associated with drug treatment in heart failure: National guidance. *Heart*. 2019;105(11):904-10.
98. Jondeau G, Neuder Y, Eicher JC, Jourdain P, Fauveau E, Galinier M, et al. B-CONVINCED: Beta-blocker continuation vs. interruption in patients with congestive heart failure hospitalized for a decompensation episode. *Eur Heart J*. 2009;30(18):2186-92.

CAPÍTULO 18

INOVAÇÕES NO TRATAMENTO DA ATEROSCLEROSE FOCADAS NA INFLAMAÇÃO

Nikolas Alexandro Martins Moreira Bastos

RESUMO

A aterosclerose é uma condição cardiovascular complexa, caracterizada pela formação de placas nas artérias, resultando em inflamação crônica e disfunção endotelial. Nos últimos anos, novos insights têm surgido sobre o papel da inflamação como alvo terapêutico na aterosclerose. A inflamação não é apenas um marcador da doença, mas também um componente central na sua patogênese. Estudos demonstram que mediadores inflamatórios, como citocinas e quimiocinas, desempenham um papel importante na progressão da aterosclerose, influenciando a formação e a estabilidade das placas. Pesquisas têm identificado células imunes, como macrófagos e linfócitos T, como componentes principais na resposta inflamatória da aterosclerose. Sua ativação contribui para a formação de um microambiente inflamatório, que promove a instabilidade da placa. Além disso, a identificação de biomarcadores inflamatórios tem se mostrado promissora para a estratificação do risco cardiovascular e a monitorização da resposta ao tratamento. As intervenções terapêuticas focadas na modulação da inflamação, incluindo o uso de anti-inflamatórios, têm mostrado resultados encorajadores em ensaios clínicos. Por exemplo, o uso de inibidores da interleucina-1 β demonstrou reduzir eventos cardiovasculares em pacientes com risco elevado. Essas descobertas sugerem que a abordagem da aterosclerose deve ir além da redução dos níveis de lipídios, incorporando estratégias que visem a inflamação. A pesquisa em novas terapias biológicas e medicamentos direcionados à inflamação está em expansão, oferecendo esperança para tratamentos mais eficazes. A compreensão dos mecanismos subjacentes à inflamação na aterosclerose pode não apenas melhorar o manejo da doença, mas também criar novas oportunidades para a prevenção de complicações cardiovasculares. A inflamação, portanto, representa um alvo terapêutico promissor na aterosclerose, com o potencial de transformar a abordagem clínica e melhorar os resultados para os pacientes.

Palavras-chave: Aterosclerose. Inflamação. Células Imunes. Intervenções terapêuticas. Biomarcadores.

1. INTRODUÇÃO

A aterosclerose e as doenças cardiovasculares (DCV) subsequentes são as principais causas de morte em todo o mundo. Por muito tempo, a aterosclerose foi considerada uma doença predominantemente induzida por lipídios, que é caracterizada como deposição de lipídios na parede arterial. Assim, as terapias anteriores deveriam se concentrar na prevenção de fatores de risco, como hiperlipidemia, hipertensão, etc. No entanto, o risco de complicações aterotrombóticas ainda permanece alto, causando milhões de mortes em todo o mundo a cada ano. Nas últimas duas décadas, o ponto de vista da aterosclerose foi substituído gradualmente por uma doença inflamatória crônica de baixo grau da parede arterial, induzida por lipídios¹.

Com o tempo, as estratégias anti-inflamatórias estão cada vez mais sendo consideradas uma estratégia atraente para reduzir, ainda mais, o risco residual de doença cardiovascular aterosclerótica (ASCVD)^{2,3}. Sabe-se que as estatinas são os medicamentos terapêuticos mais eficientes, reduzindo os níveis de lipoproteínas aterogênicas e prevenindo grandes eventos cardiovasculares. Além disso, as estatinas também têm efeitos anti-inflamatórios independentes da redução do LDL, o que pode contribuir para o tratamento da aterogênese e de outras doenças cardiovasculares^{4,5}. No entanto, o tratamento direcionado à natureza inflamatória da aterosclerose ainda é muito limitado e merece mais atenção para combatê-la com sucesso⁶.

2. PROCESSO PATOLÓGICO DA ATEROSCLEROSE

2.1 Teoria dos lipídios e aterosclerose

O termo aterosclerose deriva das palavras gregas ‘atheroma’ que significam “macio ou semelhante a mingau” para descrever a aparência da íntima das artérias. A teoria lipídica da aterosclerose predominou como um fator de risco importante e impulsionou a maioria das abordagens terapêuticas. O acúmulo de lipídios em locais de fluxos não laminares é hoje o mais caracterizado. Resumidamente, a lipoproteína de baixa densidade (LDL) é modificada pela oxidação como uma consequência metabólica normal. Os lipídios oxidados estão entre os primeiros fatores iniciadores do desenvolvimento da aterosclerose. Em seguida, a lesão aterosclerótica começa com a entrada do colesterol LDL na íntima vascular⁷.

Posteriormente, o LDL acumulado é oxidado e a oxidação do colesterol LDL leva à expressão de moléculas de adesão e quimiotáticas. Então, os monócitos sanguíneos e vários tipos de leucócitos aderem ao endotélio e absorvem o LDL oxidado (oxLDL), levando à formação de células espumosas carregadas de colesterol e placas ateroscleróticas. As atividades subsequentes, incluindo sinalização celular, recrutamento celular, produção de enzimas e modificação de proteínas, desencadeiam uma onda de atividade que serve para progredir ainda mais no desenvolvimento da placa aterosclerótica^{8,9}.

Muitas abordagens terapêuticas foram testadas para tratar a aterosclerose e prevenir suas complicações. No entanto, o risco de complicações aterotrombóticas ainda permanece alto. A pesquisa de Ramsden et al¹⁰ relatou que a substituição de gordura saturada na dieta de ácido linoleico reduz efetivamente o colesterol sérico, mas não apoia a hipótese de que isso se traduz em um menor risco de morte por doença cardíaca coronária ou todas as causas. Pesquisas extensas destacaram novos alvos terapêuticos promissores, cada um sendo implicado em diferentes estágios da formação e progressão da placa aterosclerótica.

2.2 O papel da inflamação na aterosclerose

Nas últimas três décadas, dados crescentes passaram a sugerir que a aterosclerose é uma doença inflamatória^{11,12} e o sistema imunológico e inflamatório foi gradualmente sendo reconhecido por papel fundamental no desenvolvimento e progressão da aterosclerose^{13,14}. A aterosclerose é caracterizada pelo acúmulo de monócitos/macrófagos, células musculares lisas e linfócitos dentro da parede arterial. A captação de lipídios por monócitos/macrófagos promove sua diferenciação em grandes células espumosas carregadas de lipídios na parede do vaso. O acúmulo de células inflamatórias leva à produção de espécies reativas de oxigênio (ROS) e citocinas¹⁵.

Por isso, a visão anterior de que o desenvolvimento da lesão aterosclerótica depende unicamente da deposição de lipídios foi substituída pelo conceito atual de que a ativação de respostas imunes e inflamatórias tem um papel central na iniciação e progressão da placa. Muitas estratégias anti-inflamatórias surgiram como tratamentos potenciais para doenças ateroscleróticas, além das terapias existentes de redução de lipídios¹⁵.

2.2.1 O papel do sistema imunológico inato na aterosclerose

Evidências crescentes apoiam o papel importante dos sistemas imunológicos inatos na formação de lesões^{6,16}. Monócitos e macrófagos são efetores celulares importantes na aterosclerose. Monócitos inflamatórios são recrutados para placas ateroscleróticas por meio dos receptores de quimiocina CCR2, CCR5 e CX3CR1 e seus ligantes¹⁷. Monócitos residentes também são recrutados para o ateroma via CCR5, com menos frequência do que monócitos inflamatórios¹⁸. Esse acúmulo resulta na formação da placa aterosclerótica¹⁹.

Monócitos e células endoteliais não são as únicas células que participam da formação de lesões. Na fase aguda após um evento isquêmico, os tecidos hematopoiéticos da medula óssea e do baço são capazes de expandir o conjunto de monócitos pró-inflamatórios que agravam a aterosclerose²⁰. Em seguida, os monócitos circulantes são expostos a um sinal típico de perigo aterosclerótico oxLDL e obtêm um estado hiperresponsivo treinado. Essas descobertas indicam que as células imunes inatas circulantes podem ser programadas para um estado pró-aterogênico²¹.

Então, os monócitos são continuamente recrutados para placas ateroscleróticas. O número de monócitos se correlaciona com a carga da placa e a inibição do influxo de monócitos pode resultar em uma diminuição na aterosclerose²²⁻²⁴. Em placas mais avançadas, os macrófagos da placa podem proliferar localmente, levando à abundância de macrófagos. A progressão das placas ateroscleróticas é impulsionada por um desequilíbrio entre a formação e a depuração de macrófagos apoptóticos, um fenômeno descrito como eferocitose defeituosa. As descobertas sobre o papel da imunidade inata na aterosclerose podem fornecer alguns novos alvos terapêuticos potenciais²⁵.

2.2.2 O papel do sistema imunológico adaptativo na aterosclerose

O sistema imunológico adaptativo também pode desempenhar um papel fundamental por meio de respostas de anticorpos ou respostas imunológicas mediadas por células. Os principais componentes do sistema imunológico adaptativo são células T, células B e células apresentadoras de antígenos (APCs). Outras células inflamatórias, mastócitos e diferentes subconjuntos de células dendríticas (CDs), também contribuem para a formação de lesões por meio do reconhecimento de antígenos e da produção de citocinas²⁶.

Nas respostas de anticorpos, as células B ativadas secretam anticorpos para bloquear a interação de antígenos especiais com seu receptor na célula hospedeira. As células B podem aparecer individualmente ou agregadas em placas ateroscleróticas²⁷. As células B são divididas em subconjuntos B1 e B2. Enquanto as células B1 produzem anticorpos IgM e são protetoras contra a aterosclerose, as células B2 produzem anticorpos IgG altamente específicos e promovem a aterosclerose^{28,29}.

As células B1 têm três subtipos diferentes, B1a, B1b e ativador de resposta inata. As células B1a produzem os anticorpos IgM, que são ateroprotetores. O papel das células B1b na aterosclerose permanece desconhecido^{30,31}. As células B2 têm dois subtipos. As células B2 convencionais desempenham um papel pró-aterogênico, ao participarem da ativação das células T CD4 e da proliferação de células T efetoras³¹. As células B reguladoras (Bregs), por sua vez, secretam IL-10 e podem desempenhar um papel ateroprotetor. As células B podem ser um alvo terapêutico potencial e podem ser usadas por meio das células B2 em estratégias de vacinação contra a aterosclerose³².

Nas respostas imunes mediadas por células, as células T ativadas respondem diretamente aos antígenos apresentados nas APCs e secretam moléculas sinalizadoras. As células T são encontradas em lesões ateroscleróticas e desempenham um papel fundamental na progressão da aterosclerose³³. Elas têm a capacidade de se diferenciar de diferentes subtipos de células T auxiliares, como Th1, Th2, Th17 e Treg. Os efeitos das células Th1 são claramente pró-aterogênicos, enquanto as células Treg são ateroprotetoras. As células Th2 presentes na lesão aterosclerótica

desempenham papéis ateroprotetores e promotores de aterosclerose, pois um alvo para o tratamento da aterosclerose permanece controverso. O papel das células Th17 na aterosclerose ainda não está claro. Portanto, interferir na sinalização de citocinas ou quimiocinas das células Th é uma abordagem emergente para o desenvolvimento do tratamento da condição³⁴.

Além disso, múltiplos estímulos antigênicos têm sido associados à patogênese da aterosclerose. A maioria deles vem de moléculas de autoantígeno modificadas, como oxLDLs, beta2 glicoproteína 1 (β 2GP1), lipoproteína a (LP(a)), proteínas de choque térmico (HSPs). Vários antígenos estranhos, como bactérias e vírus, também têm sido associados à aterosclerose, especialmente na aterogênese, como participantes causadores ou espectadores em seu desenvolvimento^{19,35}.

A família NLR, domínio de pirina contendo 3 (NLRP3) inflamossomo é um complexo de processamento de interleucina (IL)-1 β e citocina IL-18, ativado em condições inflamatórias³⁵. Estudos sugeriram que os componentes da via de sinalização do inflamossomo NLRP3 NLRP3, caspase-1, IL-1 β e IL-18 foram fortemente expressos em placas ateroscleróticas carotídeas e o inflamossomo NLRP3 desempenha um papel importante no desenvolvimento de inflamação vascular e aterosclerose^{36,37}.

2.2.3 Efeito da inflamação mediada por receptores toll like na aterosclerose

Os receptores toll like (TLRs) são os receptores de reconhecimento de padrões mais bem caracterizados do sistema imunológico inato e desempenham um papel central nas respostas imunológicas inatas e adaptativas. Os TLRs representam um elo importante entre o ateroma e a inflamação. Todas as populações de leucócitos, incluindo monócitos/macrófagos, CD4 e linfócitos T e B, parecem expressar TLRs^{38,39}.

Nos últimos anos, evidências crescentes indicam que os TLRs e seus ligantes desempenham papéis importantes em vários aspectos da formação e desenvolvimento de lesões ateroscleróticas. Ligantes TLR exógenos e endógenos foram detectados em lesões ateroscleróticas. Ácidos graxos saturados induzem expressão gênica inflamatória por meio da ativação de TLR4. ApoCIII pode induzir sinais pró-inflamatórios em monócitos por TLR2⁴⁰⁻⁴³. LDLs minimamente modificados induzem ativação de TLR4 em macrófagos, por meio da via dependente de MyD88 ou da via independente de MyD88, e oxLDL aumentou a expressão gênica de quimiocina em macrófagos por meio de um heterodímero TLR4/6^{44,45}.

TLR 2 e TLR4 são os TLRs mais extensivamente estudados na aterosclerose. TLR2 desempenha um papel crítico na progressão da aterosclerose em camundongos Apo E $-/-$. O bloqueio de TLR2 é eficaz contra a ativação de amortecimento de lesões ateroscleróticas humanas e na redução da área de infarto do miocárdio em modelos murinos de isquemia aguda⁴⁶. Camundongos ApoE $-/-$ com aterosclerose avançada também apresentam expressão aumentada de TLR2 e TLR4 em células circulantes⁴⁷.

Como a deleção genética de TLR2 e TLR4 é ateroprotetora em modelos murinos de aterosclerose, o antagonismo desses receptores é uma perspectiva atraente para o tratamento da aterosclerose^{48,49}.

Portanto, os TLRs são capazes de detectar lipídios modificados, aumentar a formação de células espumosas, induzir o recrutamento de leucócitos e aumentar a produção de citocinas e metaloproteínas de matriz dentro de lesões ateroscleróticas. Os TLRs e seus ligantes estão presentes e contribuem para a formação de lesões ateroscleróticas, o que fornece um alvo terapêutico atraente para o tratamento de doenças⁴⁸.

3. ALÉM DAS ESTATINAS

Com o tempo, a mudança de risco com terapia com estatina é agora uma prática comum na prevenção primária e secundária de DCV aterosclerótica. As estatinas demonstraram anteriormente exibir efeitos anti-inflamatórios, além de reduzir os níveis de lipídios. Os ensaios que tentam quantificar a carga inflamatória geral geralmente utilizam proteína C-reativa de alta sensibilidade (hsCRP), pois é um teste cada vez mais disponível e econômico que captura a maior parte da atividade inflamatória a montante. O efeito anti-inflamatório das estatinas foi testado formalmente no ensaio Justification for the Use of Statins in Prevention: An Intervention Trial Evaluating Rosuvastatin (JUPITER)⁴⁹.

Neste estudo, os participantes com níveis de LDL-C <3,4 mmol/L e hsCRP elevado >2 mg/L foram randomizados para receber 20 mg/dia de rosuvastatina ou placebo. Dos 17.803 indivíduos aparentemente saudáveis recrutados, aqueles tratados com rosuvastatina tiveram uma redução de risco de 44% nos primeiros eventos cardiovasculares em comparação ao grupo placebo. Relevante para a hipótese de inflamação da aterosclerose, a rosuvastatina demonstrou reduzir os níveis de hsCRP em 47% de uma mediana de 4,2 mg/L na linha de base para 2,2 mg/L no acompanhamento de 12 meses⁴⁹.

Parece que os pacientes que recebem terapia padrão com estatinas como parte da prevenção secundária podem obter algum grau de cobertura anti-inflamatória. Apesar disso, os eventos ateroscleróticos continuam a ocorrer em taxas alarmantes, e acredita-se que o risco inflamatório residual pode ser uma força motriz por trás disso. A análise do estudo Pravastatin or Atorvastatin Evaluation and Infection Therapy (PROVE-IT) mostrou que dos 2099 pacientes que tinham histórico de síndrome coronária aguda anterior e receberam 80 mg de atorvastatina, 44% atingiram reduções na meta tanto no LDL-C (<1,8 mmol/L) quanto na hsCRP (<2 mg/L)^{50,51}.

No entanto, 29%, 13% e 14% dos pacientes ficaram com risco inflamatório residual subótimo, risco de colesterol residual ou ambos, respectivamente. Esses resultados sugerem que eventos coronários recorrentes podem ser motivados por diferentes processos biológicos que exigem diferentes estratégias de tratamento para serem abordados. Utilizando os mesmos limiares para risco residual do PROVE-IT, proporções

relativas semelhantes foram identificadas em análises secundárias do estudo Improved Reduction of Outcomes: Vytorin Efficacy International (IMPROVE-IT)⁵².

Este estudo randomizou 15.179 pacientes estáveis com síndrome coronária aguda para 40 mg de sinvastatina ou uma combinação de 40 mg de sinvastatina e 10 mg de ezetimiba. Ezetimiba é um medicamento hipolipemiante de segunda linha, que reduz a absorção intestinal de colesterol e é usado como terapia complementar quando a resposta às estatinas é subótima ou em caso de intolerância à estatina. A consistência dos resultados desses estudos sugere que, apesar da estatina e de outras terapias hipolipemiantes, o risco inflamatório residual é comum e mais de duas vezes mais prevalente que o risco residual de colesterol⁵³.

Além disso, os resultados do IMPROVE-IT mostram que os pacientes que atingiram uma redução no risco inflamatório residual e no risco residual de colesterol tiveram taxas mais baixas do desfecho primário, definido como um composto de evento coronário grave, acidente vascular cerebral não fatal e morte cardiovascular, em comparação com aqueles que atingiram reduções em apenas um risco residual. Portanto, há uma necessidade clara de futuras terapias inovadoras para abordar a questão atualmente não atendida do risco inflamatório residual em pacientes com inflamação persistente após o tratamento padrão⁵².

4. TERAPIA ANTICITOCINA NA ATEROSCLEROSE

O papel das citocinas na aterosclerose é complexo, com novas descobertas aumentando a compreensão sobre sua função⁵⁴. As citocinas são proteínas de baixo peso molecular, produzidas por vários tipos de células, que servem para mediar as respostas inflamatórias do hospedeiro entre as células. Desde a primeira descrição de interleucinas no início da década de 1940, a classificação de citocinas se expandiu, para incluir mais de 30 interleucinas, bem como se ramificou para adicionar outras famílias funcionais de citocinas, incluindo interferons, fatores de crescimento transformadores e fatores de necrose tumoral^{55,56}.

Dados humanos que implicam citocinas, no desenvolvimento e progressão da aterosclerose, remontam a estudos de coorte conduzidos há duas décadas, dos quais o Physicians Health Study⁵⁷ e o Women's Health Study⁵⁸, financiados pelo National Institutes of Health, são os mais proeminentes. Esses estudos descobriram que níveis elevados de citocinas circulantes, como IL-6, bem como moléculas de adesão elevadas, como VCAM-1 e ICAM-1, eram preditivos de infarto do miocárdio e acidente vascular cerebral futuros em indivíduos aparentemente saudáveis⁵⁷⁻⁶⁰. Os resultados foram posteriormente validados, com uma meta-análise concluindo que outras citocinas pró-inflamatórias, incluindo IL-18, MPP-9 (metaloproteinase-9) e TNF- α (fator de necrose tumoral alfa) também estão associadas ao aumento do risco de MACE⁶¹.

A via de sinalização da IL-6 surgiu como uma candidata promissora para terapia baseada em citocinas, com estudos de randomização mendeliana implicando-a tanto na aterogênese quanto na ruptura aguda da placa⁶²⁻⁶⁴. A IL-6 é produzida por vários tipos de células, incluindo monócitos, fibroblastos e células endoteliais mediante estimulação pela IL-1. A IL-1 β , a principal forma circulante da IL-1, é, por sua vez, ativada pelo inflamossomo NLRP3 – domínio de pirina da família do receptor semelhante a NOD3⁶⁵.

Os inflamossomos são complexos multiméricos de proteínas intracelulares, que desempenham papéis críticos na produção de citocinas pró-inflamatórias. O inflamossomo NLRP3 é formado pela combinação de NLRP3, proteína semelhante a speck associada à apoptose (ASC) e caspase-1. Este complexo ativa a procaspase-1 para caspase-1, que converte pro-IL-1 β e pro-IL-18 em suas formas bioativas e pró-aterogênicas, IL-1 β e IL-18. Dados que ligam IL-1 β à aterosclerose decorrem de trabalhos iniciais que demonstraram que a falta de IL-1 β diminui a gravidade da aterosclerose e que a administração de um anticorpo monoclonal direcionado contra IL-1 β limita a progressão da aterosclerose em camundongos deficientes em ApoE⁶⁶. Resultados semelhantes foram relatados em estudos pré-clínicos envolvendo IL-18^{67,68}.

Ao contrário de outros marcadores de inflamação, a hsCRP é um marcador validado de inflamação que permanece estável ao longo do tempo, não tem variação diurna e captura grande parte da cascata inflamatória a montante, incluindo a via de sinalização IL-1/IL-6^{69,70}. Embora descrita, em 1930, como um componente da resposta inflamatória aguda, ela ganhou força entre os pesquisadores cardiovasculares na década de 1990, quando estudos mostraram que níveis elevados de hsCRP estavam associados a eventos coronários agudos, morte súbita por causa cardíaca e acidente vascular cerebral⁷¹⁻⁷⁵.

A análise de dados do Physician's Health Study mostrou que níveis elevados de hsCRP eram prevalentes entre indivíduos aparentemente saudáveis antes de seu primeiro evento cardiovascular. Este estudo também destacou o valor da avaliação do estado inflamatório em pacientes de risco, com análises ajustadas multivariadas, sugerindo que a hsCRP foi um preditor mais forte de um primeiro evento cardiovascular do que o nível de LDL-C⁷⁶.

A relação entre hsCRP e resultados cardiovasculares foi posteriormente apoiada por uma meta-análise, que envolveu mais de 160.000 indivíduos, de 54 estudos prospectivos de longo prazo, acumulando quase 28.000 resultados clínicos adversos. Isso mostrou que cada aumento do desvio padrão na hsCRP log-normalizada foi associado a um aumento no risco relativo de 1,37 para DAC e 1,55 para mortalidade cardiovascular, quando ajustado para fatores de risco tradicionais⁷⁷.

Considerando o contexto, as tentativas de reduzir a carga inflamatória foram naturalmente vistas como o próximo passo para reduzir ainda mais o risco cardiovascular na era das estatinas. Devido ao crescente corpo de dados epidemiológicos e experimentais nas últimas duas décadas,

implicando vias inflamatórias na aterosclerose, os estudos agora progrediram para ensaios clínicos investigando a eficácia de vários novos agentes anti-inflamatórios na prevenção de complicações ateroscleróticas⁶⁹⁻⁷⁷.

5. ENSAIOS EM HUMANOS E INIBIÇÃO DE CITOCINAS

Os primeiros ensaios clínicos, de terapias direcionadas a citocinas para DCV, foram conduzidos no contexto de insuficiência cardíaca congestiva, com a maioria dos grandes estudos falhando em demonstrar benefícios nas taxas de mortalidade ou hospitalização nesses pacientes. Esses estudos envolveram principalmente a inibição do TNF- α com etanercepte, um receptor chamariz que reduz os níveis circulantes de TNF- α , e infliximabe, um anticorpo monoclonal para TNF- α ⁷⁸. Dada a falta de benefícios em pacientes com insuficiência cardíaca, bem como o potencial dos inibidores de TNF- α afetarem adversamente os perfis lipídicos, o interesse em direcionar o TNF- α na DCV aterosclerótica tem sido limitado⁷⁹⁻⁸¹. Os ensaios mais bem-sucedidos, envolvendo terapia anticitocina para DCV aterosclerótica, têm como alvo a IL-1 β , a principal forma circulante de IL-1, com efeitos subsequentes a jusante na IL-6. O mais proeminente deles é o estudo Canakinumab Anti-inflammatory Thrombosis Outcome Study (CANTOS)⁸².

5.1 Canacinumabe

O CANTOS⁸² foi um ensaio randomizado, duplo-cego, controlado por placebo de 10.061 pacientes com DAC estável, que sofreram um IM anterior e tiveram um estado inflamatório elevado, definido como hsCRP maior que 2 mg/L. Para abordar questões relacionadas ao risco inflamatório residual, apesar do tratamento padrão, mais de 90% dos participantes do estudo estavam em terapia com estatina, 80% foram tratados para hipertensão e 40% estavam em tratamento para diabetes mellitus. Os pacientes foram designados para quatro grupos que receberam três injeções subcutâneas mensais de canacinumabe, um anticorpo monoclonal humano direcionado à IL-1 β , em três doses diferentes (50 mg, 150 mg ou 300 mg) ou placebo.

O canacinumabe é aprovado para síndromes autoinflamatórias raras, como a síndrome de Muckle-Wells, e como um agente biológico de segunda linha para doenças reumatóides. As doses selecionadas para este ensaio foram baseadas em um estudo piloto envolvendo 566 pacientes de alto risco que tinham diabetes mellitus bem controlado e receberam doses variando de 5 mg a 150 mg. Embora nenhuma alteração nos níveis de LDL-C tenha sido observada neste estudo menor, o canacinumabe reduziu os níveis de hsCRP em aproximadamente 65% sem efeito claro de resposta à dose⁸³.

Portanto, as doses mais altas e mais baixas ancoradas em torno de 150 mg usadas no CANTOS foram selecionadas para abordar questões relacionadas à segurança e à resposta à dose. Após 48 meses, os participantes do estudo, que receberam 150 mg ou 300 mg de canacinumabe, tiveram reduções de 35% a 40% no hsCRP em comparação ao placebo, sem

reduções significativas no LDL-C. Uma magnitude semelhante de redução foi observada nos níveis de IL-6 medidos em 12 meses⁸².

O desfecho primário do estudo foi a primeira ocorrência de um MACE, que foi definido como um composto de IM, AVC não fatal ou morte cardiovascular. O canacinumabe reduziu significativamente esse desfecho para 3,86 eventos por 100 pessoas-ano no grupo de 150 mg, em comparação com 4,5 por 100 pessoas-ano no grupo placebo, traduzindo-se em uma redução de risco relativo de 15% para MACE. Embora uma redução de risco semelhante também tenha sido observada no grupo de dose de 300 mg, o valor de p limite para significância não foi atingido. Nenhum benefício significativo quando comparado ao placebo foi alcançado em participantes que receberam 50 mg, sugerindo que doses de pelo menos 150 mg são necessárias para proteção cardiovascular significativa⁸².

A análise de subgrupos de participantes do CANTOS mostrou que aqueles que atingiram níveis de hsCRP <2 mg/L em canacinumabe, denominados respondedores de citocina, tiveram uma redução de 25% em MACE, enquanto os não respondedores de citocina não tiveram benefício significativo. Da mesma forma, entre 4833 participantes que tiveram níveis de IL-6 medidos na linha de base, aqueles que atingiram níveis de tratamento abaixo da mediana do estudo de 1,65 ng/L tiveram uma redução impressionante de 32% em MACE⁸⁵.

O CANTOS, portanto, fornece evidências robustas de que a inibição de vias pró-inflamatórias, pelo menos na cascata de sinalização IL-1 β /IL-6, pode produzir redução significativa no risco cardiovascular, que é independente de qualquer efeito de redução de lipídios. Esse benefício se aplica a indivíduos que têm uma resposta clara de biomarcador inflamatório ao canacinumabe e é adicional ao uso de farmacoterapias convencionais para DAC⁸²⁻⁸⁵.

Uma consideração importante para todos os ensaios envolvendo novas terapias farmacológicas são os eventos adversos. Em relação aos agentes anti-inflamatórios, o principal efeito adverso previsto é a redução da imunidade do hospedeiro com subsequente aumento das taxas de infecção. No CANTOS, os pacientes que receberam canacinumabe tiveram uma incidência significativamente maior de infecção fatal e sepse em comparação ao placebo. A maioria dessas infecções foi devido a organismos gram-positivos em vez de infecções oportunistas ou reativação da tuberculose⁸².

Embora essas infecções possam ser tratadas com antibióticos, os resultados do CANTOS destacam a importância da vigilância clínica após a administração de qualquer agente anti-inflamatório. Outra preocupação dos agentes anti-inflamatórios tem o potencial para câncer, dado o papel que o sistema imunológico tem na vigilância do câncer. No CANTOS, nenhuma diferença significativa na incidência de câncer foi observada entre os pacientes que receberam canacinumabe, em comparação com aqueles que receberam placebo. Em vez disso, os pacientes que receberam canacinumabe tiveram uma taxa de mortalidade por câncer significativamente

menor do que o grupo placebo. Este benefício deveu-se a uma redução na taxa de câncer do pulmão, especificamente do câncer do pulmão de células maiores⁸⁶.

Dados os resultados positivos do CANTOS com canacinumabe, o interesse agora se voltou para a melhor forma de reduzir o risco inflamatório residual em pacientes com DAC aterosclerótica na prática. Um desafio enfrentado pelo uso do canacinumabe é que seu alto custo torna improvável que seja adotado para uso generalizado, dada a alta prevalência de DAC aterosclerótica. Dada a natureza multifacetada da inflamação em processos ateroscleróticos, uma estratégia alternativa atraente é a reutilização de medicamentos genéricos estabelecidos que têm amplas propriedades anti-inflamatórias para ateroproteção. Dois candidatos potenciais que foram investigados em ensaios clínicos são o metotrexato e a colchicina⁸²⁻⁸⁷.

5.2 Metotrexato e redução da inflamação cardiovascular

Em contraste com o CANTOS⁸², que empregou uma abordagem de espectro relativamente estreito e específica para a via de tratamento da inflamação, o Cardiovascular Inflammation Reduction Trial (CIRT)⁸⁷ teve como objetivo determinar se o metotrexato em baixa dosagem, um medicamento anti-inflamatório de amplo espectro, também poderia atingir reduções em eventos cardiovasculares.

O metotrexato é um medicamento estabelecido e com custo acessível, com atividade anti-inflamatória pleiotrópica, usado como terapia de primeira linha para condições caracterizadas por inflamação sistêmica, como artrite reumatoide e psoríase. Em contraste com o metotrexato em alta dosagem, que atua por meio de um mecanismo citotóxico antiproliferativo, o metotrexato em baixa dosagem regula a inflamação por meio da inibição do ribonucleotídeo aminoimidazol-4-carboximida (AICAR), o que resulta em níveis aumentados de adenosina. Considera-se que isso reduza a inflamação por meio de vários mecanismos, incluindo a supressão de citocinas pró-inflamatórias, como IL-12, IL-6 e TNF- α , aumentando a produção de citocinas anti-inflamatórias, como IL-10 e antagonista do receptor de IL-1, e reduzindo a ativação de macrófagos e a resposta do T-helper-1^{88,89}.

O estudo CIRT foi elaborado com base em vários estudos observacionais que mostram que o metotrexato usado para condições reumatóides estava associado a um menor risco de DCV^{90,91}, incluindo uma meta-análise⁹², que encontrou um risco 21% menor de DCV total e 18% menor de IM especificamente. O CIRT randomizou 4786 participantes com histórico de IM prévio e diabetes tipo 2 ou síndrome metabólica para metotrexato em uma dose oral semanal alvo de 15 a 20 mg ou placebo⁸⁷.

Semelhante ao CANTOS⁸², ambos os grupos de estudo também receberam tratamento padrão, com mais de 85% dos participantes em terapia com estatina. Após um acompanhamento mediano de 2,3 anos, o metotrexato em baixa dose não reduziu significativamente os níveis de IL-1 β , IL-6 ou hsCRP em comparação ao placebo. Além disso, não impactou

significativamente o desfecho primário da primeira ocorrência de MACE, definido como um composto de IM não fatal, acidente vascular cerebral não fatal e morte cardiovascular, nem o desfecho composto secundário que compreendeu MACE e apresentações de angina instável que exigiram revascularização não planejada⁸⁷.

Os resultados neutros do CIRT são consistentes com ensaios clínicos anteriores, que também falharam em mostrar benefício de outras abordagens anti-inflamatórias para tratar aterosclerose. Isso inclui estudos de losmapimod⁹³, um inibidor da quinase p38 MAP (proteína ativada por mitógeno) e darapladib⁹⁴, um inibidor da fosfolipase A2 associada à lipoproteína (Lp-PLA2). Níveis elevados de ativação imune mediada por Lp-PLA2 e p38 MAP quinase foram hipotetizados como envolvidos na patogênese da aterosclerose⁹⁵. Portanto, nem todas as terapias com supostos efeitos anti-inflamatórios são capazes de atingir resultados clinicamente significativos em pacientes com DAC, com os resultados do CANTOS destacando que a via IL-1 β /IL-6 é um alvo especialmente promissor⁸².

5.3 Alvos alternativos na via de sinalização IL-1 β /IL-6

Os resultados do CANTOS⁸², que identificou a IL-1 β como um alvo eficaz para mitigar o risco inflamatório residual, motivaram um campo incipiente. Com isso, o interesse se voltou para o fluxo de citocinas, visando atingir os inflamossomas, dos quais o NLRP3, um ativador conhecido da IL-1 β , é melhor caracterizado⁹⁶. Os vários mecanismos que levam à ativação e montagem do inflamossoma ainda são uma área de pesquisa em andamento, com inúmeras vias identificadas até o momento, uma das quais foi demonstrada após a exposição de neutrófilos e macrófagos a cristais de colesterol na placa aterosclerótica^{97,98}.

OxLDL e outros tipos de cristais, incluindo cristais de ácido úrico, como visto na gota, também são conhecidos por ativar a resposta pró-inflamatória NLRP3⁹⁹. Sozinhos, esses ativadores são incapazes de iniciar a montagem do inflamossomo NLRP3, a menos que ocorra uma etapa de preparação inicial¹⁰⁰. Considera-se que isso seja devido aos baixos níveis de proteína de NLRP3 em macrófagos não preparados. A preparação de macrófagos é mediada pela sinalização NF- κ B, com o estímulo fornecido por citocinas endógenas, como IL-1 e TNF- α , bem como padrões moleculares associados a patógenos (PAMPs) em moléculas microbianas que interagem com receptores toll-like (TLR). Isso, por sua vez, regula a expressão de NLRP3 e pro-IL-1 β , fornecendo assim os reagentes necessários para a formação e função do inflamossomo NLRP3¹⁰¹.

Até o momento, estudos em animais utilizando inibidores de NLRP3 em modelos de doenças cardiovasculares mostraram resultados encorajadores^{102,103}. Um deles mostrou reduções significativas no desenvolvimento do tamanho da lesão aterosclerótica, além da expressão de mRNA de VCAM-1 e ICAM-1, em camundongos hiperlipidêmicos quando

receberam MCC950, um inibidor seletivo de NLRP3, em comparação aos controles¹⁰³. Embora a infiltração de macrófagos na placa tenha sido reduzida, possivelmente devido à redução da adesão de monócitos via regulação negativa de VCAM-1 e ICAM-1, pesquisas adicionais são necessárias para elucidar os mecanismos subjacentes a essas descobertas. A redução no tamanho do infarto e a preservação da fração de ejeção do ventrículo esquerdo também foram relatadas para MCC950 em um modelo suíno de IM¹⁰².

A inibição da IL-6, que está a jusante da IL-1 β , também é vista como um alvo potencial para intervenção anti-inflamatória. Dados experimentais iniciais, implicando a IL-6 na aterosclerose, demonstraram que a injeção exógena de IL-6 em camundongos hiperlipidêmicos aumentou significativamente o tamanho da lesão aterosclerótica¹⁰⁴. Posteriormente, dados mostraram que a administração de MR16-1, um anticorpo murino do receptor de IL-6, produz ateroproteção significativa em camundongos hiperlipidêmicos¹⁰⁵. Portanto, agentes que têm como alvo a ligação da IL-6, como o tocilizumabe, ou alteram a atividade do receptor de IL-6, como o sarilumabe, justificam a investigação de benefícios ateroprotetores em pacientes com aterosclerose^{104,105}.

Resultados promissores, de um pequeno ensaio randomizado, mostraram que uma única dose de tocilizumabe reduziu os níveis de troponina em pacientes com síndrome coronariana aguda, sugerindo uma possível redução no tamanho do infarto¹⁰⁶. Embora o tocilizumabe seja usado clinicamente em pacientes com artrite reumatoide, ele tem sido associado ao aumento do LDL-C e ao ganho de peso, o que, em teoria, poderia promover a aterosclerose e potencialmente anular qualquer benefício a longo prazo obtido com suas ações anti-inflamatórias^{107,108}.

5.4 Estudo sobre colchicina

Outro candidato emergente para reposicionamento na aterosclerose é a colchicina, um medicamento anti-inflamatório usado para tratar gota e outros distúrbios inflamatórios, como febre familiar do Mediterrâneo (FMF) e pericardite recorrente. A colchicina se liga às extremidades dos microtúbulos e inibe os processos dos microtúbulos citoesqueléticos. Portanto, ela afeta vários processos dependentes de microtúbulos, como quimiotaxia de neutrófilos, fagocitose e excreção de proteínas¹⁰⁹.

Também foi demonstrado que ela limita a expressão de moléculas de adesão na superfície de leucócitos e células endoteliais¹¹⁰. Além disso, um avanço foi a descoberta da ativação atenuada do inflamossomo NLRP3 em neutrófilos e macrófagos tratados com colchicina, em resposta a cristais de urato monossódico no contexto da gota. Isso levou à especulação de que a colchicina também pode mitigar a inflamação induzida por cristais de colesterol, por meio da atenuação do NLRP3 na placa aterosclerótica¹¹¹. Desde a aprovação da Food and Drug Administration (FDA), em 2009, para seu uso em gota e FMF, vários estudos relataram que a colchicina pode ser

benéfica em diferentes estados de doenças cardiovasculares¹¹². Isso é consistente com observações retrospectivas, que encontraram uma menor taxa de IM em pacientes com gota e FMF que são tratados com o medicamento^{113,114}.

Com base neste crescente corpo de evidências, o estudo Low Dose Colchicine for Secondary Prevention of Cardiovascular Disease (LoDoCo)¹¹⁵ foi um ensaio controlado por placebo e cego ao observador, que randomizou 532 pacientes com aterosclerose estável para receber 0,5 mg/dia de colchicina ou placebo, além do tratamento padrão. Após um acompanhamento mediano de 3 anos, os participantes que receberam colchicina tiveram uma redução acentuada em um desfecho composto consistindo de IM, parada cardíaca ou acidente vascular cerebral não cardioembólico em comparação ao placebo. Embora o mecanismo de benefício da colchicina não tenha sido investigado neste estudo, a colchicina demonstrou reduzir agudamente a produção local de citocinas relacionadas ao inflamossomo NLRP3, IL-1 β , IL-18 e IL-6, no leito vascular coronário de pacientes com síndrome coronária aguda¹¹⁶.

Um estudo usando angiografia por tomografia computadorizada (TC) coronária descobriu que o uso regular de colchicina, na dose de 0,5 mg/dia, alterou favoravelmente a composição de lesões ateroscleróticas coronárias, reduzindo o volume da placa de baixa atenuação, um preditor conhecido de MACE futuro¹¹⁷. Semelhante ao canacinumabe e em contraste com o metotrexato, a colchicina demonstrou reduzir a hsCRP em mais de 50% em pacientes com DAC estável com níveis elevados de inflamação, em adição à terapia com estatina¹¹⁸.

A reutilização da colchicina para uso na aterosclerose não está isenta de desafios, dada sua propensão bem conhecida de causar efeitos colaterais gastrointestinais em até 25% dos pacientes. Por isso, a prova definitiva da eficácia, bem como uma compreensão mais mecanicista de como a colchicina atenua o risco cardiovascular na DAC facilitará a confiança na prescrição deste medicamento, como foi o caso das estatinas durante seu desenvolvimento inicial¹¹⁹.

6. Novo fator de risco para aterosclerose

A hematopoiese clonal de potencial indeterminado (CHIP) ocorre com o envelhecimento normal e é o resultado de mutações somáticas acumuladas em células-tronco da medula óssea^{120,121}. Essas mutações somáticas fornecem vantagens seletivas sobre células-tronco não afetadas, resultando em uma proporção relativa aumentada desses clones na circulação periférica, sem causar quaisquer outras anormalidades hematológicas. Os genes mais afetados por mutações em CHIP, em ordem de frequência decrescente, são os regulares epigenéticos DNMT3A (DNA metiltransferase-3-alfa), TET2 (Tet-metilcitosina- dioxigenase2) e ASXL1. Os resultados de estudos de coorte confirmam que CHIP é um distúrbio relacionado à idade, que afeta até 16,4%

das pessoas com mais de 80 anos, em comparação com menos de 1% das pessoas com menos de 40 anos¹²⁰.

Embora o CHIP transmita um risco aumentado de malignidade hematológica, os portadores de suas mutações associadas também têm 1,9 vezes mais probabilidade do que os não portadores de ter DAC e 4 vezes mais probabilidade de ter um IM. Portanto, a DCV pode ser responsável por um número desproporcional de mortalidades não hematológicas em portadores de CHIP. Tentativas de investigar esse fenômeno em estudos pré-clínicos mostraram resultados promissores que ligam suas mutações associadas ao desenvolvimento de aterosclerose. Camundongos propensos à aterosclerose, transplantados com células-tronco hematopoiéticas deficientes em TET2, desenvolveram lesões ateroscleróticas maiores do que os controles, sem diferenças significativas nos níveis de lipídios¹²².

A análise de macrófagos extraídos desses camundongos deficientes em TET2 mostrou níveis aumentados de citocinas pró-inflamatórias, incluindo IL-1 β e IL-6. Além disso, em um modelo murino de insuficiência cardíaca, a disfunção cardíaca associada à deficiência de TET2 foi associada a um aumento correspondente nos níveis de IL-1 β . Ainda neste estudo, o tratamento com MCC950, um inibidor seletivo de NLRP3, protegeu contra o desenvolvimento de insuficiência cardíaca em camundongos deficientes em TET2. Por isso, pesquisas adicionais sobre o CHIP e suas mutações associadas podem fornecer outro alvo para futuros agentes terapêuticos, visando atenuar o risco cardiovascular aumentado associado¹²³.

REFERÊNCIAS

1. Seneviratne AN, Monaco C. Role of inflammatory cells and tolllike receptors in atherosclerosis. *Curr Vasc Pharmacol* 2015; 13: 146-60.
2. Back M, Hansson GK. Anti-inflammatory therapies for atherosclerosis. *Nat Rev Cardiol* 2015; 12: 199-211.
3. Ridker PM, Luscher TF. Anti-inflammatory therapies for cardiovascular disease. *Eur Heart J* 2014; 35: 1782-91.
4. Antonopoulos AS, Margaritis M, Lee R, et al. Statins as antiinflammatory agents in atherogenesis: molecular mechanisms and lessons from the recent clinical trials. *Curr Pharm Des* 2012; 18: 1519-30.
5. Mihos CG, Pineda AM, Santana O. Cardiovascular effects of statins, beyond lipid-lowering properties. *Pharmacol Res* 2014; 88: 12-9.
6. Verweij SL, van der Valk FM, Stroes ES. Novel directions in inflammation as a therapeutic target in atherosclerosis. *Curr Opin Lipidol* 2015; 26: 580-5.

7. Mo ZC, Xiao J, Tang SL, et al. Advanced oxidation protein products exacerbates lipid accumulation and atherosclerosis through downregulation of ATP-binding cassette transporter A1 and G1 expression in apolipoprotein E knockout mice. *Circ J* 2014; 78: 2760-70.
8. Muntyanu AI, Raika M, Zota EG. Immunohistochemical study of the role of mast cells and macrophages in the process of angiogenesis in the atherosclerotic plaques in patients with metabolic syndrome. *Arkh Patol* 2016; 78: 19-28.
9. Yu XH, Zheng XL, Tang CK. Nuclear Factor-kappaB activation as a pathological mechanism of lipid metabolism and atherosclerosis. *Adv Clin Chem* 2015; 70: 1-30.
10. Ramsden CE, Zamora D, Majchrzak-Hong S, et al. Re-evaluation of the traditional diet-heart hypothesis: analysis of recovered data from Minnesota Coronary Experiment (1968-73). *BMJ* 2016; 353: i1246.
11. Full LE, Ruisanchez C, Monaco C. The inextricable link between atherosclerosis and prototypical inflammatory diseases rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus. *Arthritis Res Ther* 2009; 11: 217.
12. Tuttolomondo A, Di Raimondo D, Pecoraro R, et al. Atherosclerosis as an inflammatory disease. *Curr Pharm Des* 2012; 18: 4266-88.
13. Philip S, Ponnusamy T, Rao LN, et al. Regulating inflammatory immune response to atherogenic antigens prevents development and progression of atherosclerosis in new zealand white rabbits. *Can J Cardiol* 2015; pii: S0828-282X(15)01491-9.
14. Fredman G, Spite M. Recent advances in the role of immunity in atherosclerosis. *Circ Res* 2013; 113: e111-114.
15. Poupel L, Combadiere C. Atherosclerosis: on the trail of chemokines. *Biol Aujourd'hui* 2010; 204: 285-93.
16. Ketelhuth DF, Hansson GK. Adaptive Response of T and B Cells in Atherosclerosis. *Circ Res* 2016; 118: 668-78.
17. Golbus JR, Stitzel NO, Zhao W, et al. Common and rare genetic variation in CCR2, CCR5, or CX3CR1 and risk of atherosclerotic coronary heart disease and glucometabolic traits. *Circ Cardiovasc Genet* 2016; 9: 250-8.
18. Fernandez-Sender L, Alonso-Villaverde C, Rull A, et al. A possible role for CCR5 in the progression of atherosclerosis in HIVinfected patients: a cross-sectional study. *AIDS Res Ther* 2013; 10: 11.

19. Milioti N, Bermudez-Fajardo A, Penichet ML, et al. Antigeninduced immunomodulation in the pathogenesis of atherosclerosis. *Clin Dev Immunol* 2008; 2008: 723539.
20. Robbins CS, Chudnovskiy A, Rauch PJ, et al. Extramedullary hematopoiesis generates Ly-6C(high) monocytes that infiltrate atherosclerotic lesions. *Circulation* 2012; 125: 364-74.
21. Bekkering S, Quintin J, Joosten LA, et al. Oxidized low-density lipoprotein induces long-term proinflammatory cytokine production and foam cell formation via epigenetic reprogramming of monocytes. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2014; 34: 1731-8.
22. Kircher MF, Grimm J, Swirski FK, et al. Noninvasive in vivo imaging of monocyte trafficking to atherosclerotic lesions. *Circulation* 2008; 117: 388-95.
23. Leuschner F, Dutta P, Gorbato R, et al. Therapeutic siRNA silencing in inflammatory monocytes in mice. *Nat Biotechnol* 2011; 29: 1005-10.
24. van der Valk FM, Kroon J, Potters WV, et al. In vivo imaging of enhanced leukocyte accumulation in atherosclerotic lesions in humans. *J Am Coll Cardiol* 2014; 64: 1019-29.
25. Schrijvers DM, De Meyer GR, Kockx MM, et al. Phagocytosis of apoptotic cells by macrophages is impaired in atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2005; 25: 1256-61.
26. Weber C, Zernecke A, Libby P. The multifaceted contributions of leukocyte subsets to atherosclerosis: lessons from mouse models. *Nat Rev Immunol* 2008; 8: 802-15.
27. Binder CJ. Natural IgM antibodies against oxidation-specific epitopes. *J Clin Immunol* 2010; 30 Suppl 1: S56-60.
28. Ait-Oufella H, Herbin O, Bouaziz JD, et al. B cell depletion reduces the development of atherosclerosis in mice. *J Exp Med* 2010; 207: 1579-87.
29. Kyaw T, Tay C, Krishnamurthi S, et al. B1a B lymphocytes are atheroprotective by secreting natural IgM that increases IgM deposits and reduces necrotic cores in atherosclerotic lesions. *Circ Res* 2011; 109: 830-40.
30. Hosseini H, Li Y, Kanellakis P, et al. Phosphatidylserine liposomes mimic apoptotic cells to attenuate atherosclerosis by expanding polyreactive IgM producing B1a lymphocytes. *Cardiovasc Res* 2015; 106: 443-52.

31. Kyaw T, Tay C, Hosseini H, et al. Depletion of B2 but not B1a B cells in BAFF receptor-deficient ApoE mice attenuates atherosclerosis by potentially ameliorating arterial inflammation. *PLoS One* 2012; 7: e29371.
32. Gjurich BN, Taghavi-Moghadam PL, Ley K, et al. L-selectin deficiency decreases aortic B1a and Breg subsets and promotes atherosclerosis. *Thromb Haemost* 2014; 112: 803-11.
33. Andersson J, Libby P, Hansson GK. Adaptive immunity and atherosclerosis. *Clin Immunol* 2010; 134: 33-46.
34. Taleb S, Tedgui A, Mallat Z. Adaptive T cell immune responses and atherogenesis. *Curr Opin Pharmacol* 2010; 10: 197-202.
35. Paramel Varghese G, Folkersen L, Strawbridge RJ, et al. NLRP3 inflammasome expression and activation in human atherosclerosis. *J Am Heart Assoc* 2016; 5: e003031.
36. Shi X, Xie WL, Kong WW, et al. Expression of the nlrp3 inflammasome in carotid atherosclerosis. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2015; 24: 2455-66.
37. Yamaguchi Y, Kurita-Ochiai T, Kobayashi R, et al. Activation of the NLRP3 inflammasome in *Porphyromonas gingivalis* accelerated atherosclerosis. *Pathog Dis* 2015; 73.
38. Lin J, Kakkar V, Lu X. Essential Roles of Toll-Like Receptors in Atherosclerosis. *Curr Med Chem* 2016; 23: 431-54.
39. Cole JE, Georgiou E, Monaco C. The expression and functions of toll-like receptors in atherosclerosis. *Mediators Inflamm* 2010; 2010: 3939-46.
40. Yang L, Chu Y, Wang L, et al. Overexpression of CRY1 protects against the development of atherosclerosis via the TLR/NF-kappaB pathway. *Int Immunopharmacol* 2015; 28: 525-30.
41. Curtiss LK, Black AS, Bonnet DJ, et al. Atherosclerosis induced by endogenous and exogenous toll-like receptor (TLR)1 or TLR6 agonists. *J Lipid Res* 2012; 53: 2126-32.
42. Rocha DM, Caldas AP, Oliveira LL, et al. Saturated fatty acids trigger TLR4-mediated inflammatory response. *Atherosclerosis* 2016; 244: 211-5.
43. Abe Y, Kawakami A, Osaka M, et al. Apolipoprotein CIII induces monocyte chemoattractant protein-1 and interleukin 6 expression via Toll-like receptor 2

pathway in mouse adipocytes. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2012; 30: 2242-8.

44. Bae YS, Lee JH, Choi SH, et al. Macrophages generate reactive oxygen species in response to minimally oxidized low-density lipoprotein: toll-like receptor 4- and spleen tyrosine kinasedependent activation of NADPH oxidase 2. *Circ Res* 2009; 104: 210-8, 221.

45. Stewart CR, Stuart LM, Wilkinson K, et al. CD36 ligands promote sterile inflammation through assembly of a Toll-like receptor 4 and 6 heterodimer. *Nat Immunol* 2010; 11: 155-61.

46. Liu X, Ukai T, Yumoto H, et al. Toll-like receptor 2 plays a critical role in the progression of atherosclerosis that is independent of dietary lipids. *Atherosclerosis* 2008; 196: 146-54.

47. Schoneveld AH, Hoefer I, Sluijter JP, Laman JD, de Kleijn DP, Pasterkamp G. Atherosclerotic lesion development and Toll like receptor 2 and 4 responsiveness. *Atherosclerosis* 2008; 197: 95-104.

48. Malgor R, Bhatt PM, Connolly BA, et al. Wnt5a, TLR2 and TLR4 are elevated in advanced human atherosclerotic lesions. *Inflamm Res* 2014; 63: 277-85.

49. Ridker PM, Danielson E, Fonseca FAH, Genest J, Gotto AM, Kastelein JJP, et al. Rosuvastatin to prevent vascular events in men and women with elevated C-reactive protein. *N Engl J Med*. 2008;359(21):2195–207.

50. Cannon CP, Braunwald E, McCabe CH, Rader DJ, Rouleau JL, Belder R, et al. Intensive versus moderate lipid lowering with statins after acute coronary syndromes. *N Engl J Med*. 2004;350(15):1495–504.

51. Ridker PM, Cannon CP, Morrow D, Rifai N, Rose LM, McCabe CH, et al. C-reactive protein levels and outcomes after statin therapy. *N Engl J Med*. 2005;352(1):20–8.

52. Bohula EA, Giugliano RP, Cannon CP, Zhou J, Murphy SA, White JA, et al. Achievement of dual low-density lipoprotein cholesterol and high-sensitivity C-reactive protein targets more frequent with the addition of ezetimibe to simvastatin and associated with better outcomes in IMPROVE-IT. *Circulation*. 2015;132(13):1224–33.

53. Cannon CP, Blazing MA, Giugliano RP, McCagg A, White JA, Theroux P, et al. Ezetimibe added to statin therapy after acute coronary syndromes. *N Engl J Med*. 2015;372(25):2387–97.

54. Tousoulis D, Oikonomou E, Economou EK, Crea F, Kaski JC. Inflammatory cytokines in atherosclerosis: Current therapeutic approaches. *Eur Heart J*. 2016;37(22):1723–32.
55. Dinarello CA. Historical insights into cytokines. *Eur J Immunol*. 2007;37(Suppl 1):S34–45.
56. Dinarello CA. Anti-inflammatory agents: Present and future. *Cell*. 2010;140(6):935–50.
57. Ridker PM, Cushman M, Stampfer MJ, Tracy RP, Hennekens CH. Inflammation, aspirin, and the risk of cardiovascular disease in apparently healthy men. *N Engl J Med*. 1997;336(14):973–9.
58. Ridker PM, Hennekens CH, Buring JE, Rifai N. C-reactive protein and other markers of inflammation in the prediction of cardiovascular disease in women. *N Engl J Med*. 2000;342(12):836–43.
59. Ridker PM, Hennekens CH, Roitman-Johnson B, Stampfer MJ, Allen J. Plasma concentration of soluble intercellular adhesion molecule 1 and risks of future myocardial infarction in apparently healthy men. *Lancet*. 1998;351(9096):88–92.
60. Ridker PM, Rifai N, Stampfer MJ, Hennekens CH. Plasma concentration of interleukin-6 and the risk of future myocardial infarction among apparently healthy men. *Circulation*. 2000;101(15):1767–72.
61. Ridker PM, Rifai N, Pfeffer MA, Sacks F, Lepage S, Braunwald E. Elevation of tumor necrosis factor- α and increased risk of recurrent coronary events after myocardial infarction. *Circulation*. 2000;101(18):2149–53.
62. Everett BM, MacFadyen JG, Thuren T, Libby P, Glynn RJ, Ridker PM. Inhibition of interleukin-1 β and reduction in atherothrombotic cardiovascular events in the CANTOS trial. *J Am Coll Cardiol*. 2020;76(14):1660–70.
63. 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.
64. Ridker PM, Devalaraja M, Baeres FMM, Engelmann MD, Henson K, Furie KL, et al. IL-6 inhibition with ziltivekimab in patients at high atherosclerotic risk (RESCUE): A double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 2 trial. *Lancet*. 2021;397(10289):2060–9.

65. Tardif JC, Kouz S, Waters DD, Bertrand OF, Diaz R, Maggioni AP, et al. Efficacy and safety of low-dose colchicine after myocardial infarction. *N Engl J Med*. 2019;381(26):2497–505.
66. Nidorf SM, Fiolet ATL, Mosterd A, Eikelboom JW, Schut A, Opstal TSJ, et al. Colchicine in patients with chronic coronary disease. *N Engl J Med*. 2020;383(19):1838–47.
67. Tardif JC, Kouz S, Waters DD, Hsue P, Tanguay JF, Wright SR, et al. Colchicine for secondary prevention of cardiovascular disease. *Curr Atheroscler Rep*. 2020;22(12):75.
68. Bikdeli B, Chatterjee S, Kirtane AJ. Ticagrelor and the risk of major adverse cardiovascular events and bleeding in patients with established coronary artery disease: Insights from the THEMIS trial. *Circulation*. 2020;141(18):1450–9.
69. Bhatt DL, Steg PG, Mehta SR, Leiter LA, Simon T, Fox K, et al. Ticagrelor in patients with stable coronary disease and diabetes. *N Engl J Med*. 2019;381(14):1309–20.
70. Cannon CP, Steg PG, Eagle KA, Smith SC, Goto S, Ohman EM, et al. Comparative effectiveness of antiplatelet therapies in secondary prevention of cardiovascular disease: A systematic review and network meta-analysis. *Lancet*. 2020;395(10233):1305–17.
71. Eikelboom JW, Connolly SJ, Bosch J, Dagenais GR, Hart RG, Shestakovska O, et al. Rivaroxaban with or without aspirin in stable cardiovascular disease. *N Engl J Med*. 2017;377(14):1319–30.
72. Fox KAA, Patel MR, Bhatt DL, Verheugt FWA, Hacke W, Haukoos JS, et al. Rivaroxaban in patients with a recent acute coronary syndrome. *N Engl J Med*. 2012;366(1):9–19.
73. Mega JL, Braunwald E, Mohanavelu S, Burton P, Poulter R, Misselwitz F, et al. Rivaroxaban versus placebo in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med*. 2012;366(1):19–29.
74. Anand SS, Bosch J, Eikelboom JW, Connolly SJ, Diaz R, Widimsky P, et al. Rivaroxaban in patients with stable atherosclerotic vascular disease. *Circulation*. 2018;138(14):1359–69.
75. Libby P, Ridker PM, Hansson GK. Progress and challenges in translating the biology of atherosclerosis. *Nature*. 2011;473(7347):317–25.

76. Hansson GK, Libby P, Tabas I. Inflammation and plaque vulnerability. *J Intern Med*. 2015;278(5):483–93.
77. Libby P. Interleukin-1 beta as a target for atherosclerosis therapy: Biological basis of CANTOS and beyond. *J Am Coll Cardiol Basic Transl Sci*. 2017;2(6):643–53.
78. Hansson GK, Robertson A-KL, Söderberg-Nauclér C. Inflammation and atherosclerosis. *Annu Rev Pathol*. 2006;1:297–329.
79. Ross R. Atherosclerosis—an inflammatory disease. *N Engl J Med*. 1999;340(2):115–26.
80. Weber C, Noels H. Atherosclerosis: Current pathogenesis and therapeutic options. *Nat Med*. 2011;17(11):1410–22.
81. Curtis JR, John A, Baser O. Dyslipidemia and changes in lipid profiles associated with rheumatoid arthritis and initiation of anti-tumor necrosis factor therapy. *Arthritis Care Res*. 2012;64(9):1282–91.
82. 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(12):1119–31.
83. Ridker PM, Howard CP, Walter V, Everett B, Libby P, Hensen J, et al. Effects of interleukin-1 β inhibition with canakinumab on hemoglobin A1c, lipids, C-reactive protein, interleukin-6, and fibrinogen: A phase IIb randomized, placebo-controlled trial. *Circulation*. 2012;126(23):2739–48.
84. Ridker PM, MacFadyen JG, Everett BM, Libby P, Thuren T, Glynn RJ. Relationship of C-reactive protein reduction to cardiovascular event reduction following treatment with canakinumab: A secondary analysis from the CANTOS randomized controlled trial. *Lancet*. 2018;391(10118):319–28.
85. Ridker PM, Libby P, MacFadyen JG, Thuren T, Ballantyne C, Fonseca F, et al. Modulation of the interleukin-6 signalling pathway and incidence rates of atherosclerotic events and all-cause mortality: Analyses from the Canakinumab Anti-inflammatory Thrombosis Outcomes Study (CANTOS). *Eur Heart J*. 2018;39(38):3499–507.
86. Ridker PM, MacFadyen JG, Thuren T, Everett BM, Libby P, Glynn RJ. Effect of interleukin-1 β inhibition with canakinumab on incident lung cancer in patients with atherosclerosis: Exploratory results from a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2017;390(10105):1833–42.

87. Malaviya AN, Sharma A, Agarwal D, Kapoor S, Garg S, Sawhney S. Low-dose and high-dose methotrexate are two different drugs in practical terms. *Int J Rheum Dis*. 2010;13(4):288–93.
88. Cutolo M, Sulli A, Pizzorni C, Serio B, Straub RH. Anti-inflammatory mechanisms of methotrexate in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2001;60(8):729–35.
89. Choi HK, Hernan MA, Seeger JD, Robins JM, Wolfe F. Methotrexate and mortality in patients with rheumatoid arthritis: A prospective study. *Lancet*. 2002;359(9313):1173–7.
90. Van Halm VP, Nurmohamed MT, Twisk JW, Dijkmans BA, Voskuyl AE. Disease-modifying antirheumatic drugs are associated with a reduced risk for cardiovascular disease in patients with rheumatoid arthritis: A case-control study. *Arthritis Res Ther*. 2006;8(5):R151.
91. Naranjo A, Sokka T, Descalzo MA, Calvo-Alen J, Horslev-Petersen K, Luukkainen RK, et al. Cardiovascular disease in patients with rheumatoid arthritis: Results from the QUEST-RA study. *Arthritis Res Ther*. 2008;10(2):R30.
92. Micha R, Imamura F, Wyler von Ballmoos M, Solomon DH, Hernan MA, Ridker PM, et al. Systematic review and meta-analysis of methotrexate use and risk of cardiovascular disease. *Am J Cardiol*. 2011;108(9):1362–70.
93. O'Donoghue ML, Glaser R, Cavender MA, Aylward PE, Bonaca MP, Budaj A, et al. Effect of losmapimod on cardiovascular outcomes in patients hospitalized with acute myocardial infarction: A randomized clinical trial. *JAMA*. 2016;315(15):1591–9.
94. O'Donoghue ML, Braunwald E, White HD, Steen DL, Lukas MA, Tarka E, et al. Effect of darapladib on major coronary events after an acute coronary syndrome: The SOLID-TIMI 52 randomized clinical trial. *JAMA*. 2014;312(10):1006–15.
95. Mallat Z, Lambeau G, Tedgui A. Lipoprotein-associated and secreted phospholipases A2 in cardiovascular disease: Roles as biological effectors and biomarkers. *Circulation*. 2010;122(21):2183–200.
96. Tschopp J, Schroder K. NLRP3 inflammasome activation: The convergence of multiple signalling pathways on ROS production? *Nat Rev Immunol*. 2010;10(3):210–5.

97. Duewell P, Kono H, Rayner KJ, Sirois CM, Vladimer G, Bauernfeind FG, et al. NLRP3 inflammasomes are required for atherogenesis and activated by cholesterol crystals. *Nature*. 2010;464(7293):1357–61.
98. Rajamaki K, Lappalainen J, Oorni K, Valimäki E, Matikainen S, Kovanen PT, et al. Cholesterol crystals activate the NLRP3 inflammasome in human macrophages: A novel link between cholesterol metabolism and inflammation. *PLoS One*. 2010;5(7):e11765.
99. Martinon F, Petrilli V, Mayor A, Tardivel A, Tschopp J. Gout-associated uric acid crystals activate the NALP3 inflammasome. *Nature*. 2006;440(7081):237–41.
100. Zhou W, Chen C, Chen Z, Liu L, Jiang J, Wu Z, et al. NLRP3: A novel mediator in cardiovascular disease. *J Immunol Res*. 2018;2018:5702103.
101. He Y, Hara H, Nunez G. Mechanism and regulation of NLRP3 inflammasome activation. *Trends Biochem Sci*. 2016;41:1012–21.
102. Van Hout GP, Bosch L, Ellenbroek GH, de Haan JJ, van Solinge WW, Cooper MA, et al. The selective NLRP3-inflammasome inhibitor MCC950 reduces infarct size and preserves cardiac function in a pig model of myocardial infarction. *Eur Heart J*. 2017;38:828–36.
103. Van der Heijden T, Kritikou E, Venema W, van Duijn J, van Santbrink PJ, Sluiter B, et al. NLRP3 inflammasome inhibition by MCC950 reduces atherosclerotic lesion development in apolipoprotein E-deficient mice. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2017;37:1457–61.
104. Huber SA, Sakkinen P, Conze D, Hardin N, Tracy R. Interleukin-6 exacerbates early atherosclerosis in mice. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 1999;19:2364–7.
105. Akita K, Isoda K, Sato-Okabayashi Y, Kadoguchi T, Kitamura K, Ohtomo F, et al. An interleukin-6 receptor antibody suppresses atherosclerosis in atherogenic mice. *Front Cardiovasc Med*. 2017;4:84.
106. Kleveland O, Kunszt G, Bratlie M, Ueland T, Broch K, Holte E, et al. Effect of a single dose of the interleukin-6 receptor antagonist tocilizumab on inflammation and troponin T release in patients with non-ST-elevation myocardial infarction: A double-blind, randomized, placebo-controlled phase 2 trial. *Eur Heart J*. 2016;37:2406–13.

107. Hirabayashi Y, Ishii T, Harigae H. Clinical efficacy of tocilizumab in patients with active rheumatoid arthritis in real clinical practice. *Rheumatol Int.* 2010;30:1041–8.
108. Jones SA, Scheller J, Rose-John S. Therapeutic strategies for the clinical blockade of IL-6/GP130 signaling. *J Clin Investig.* 2011;121:3375–83.
109. Leung YY, Yao Hui LL, Kraus VB. Colchicine – update on mechanisms of action and therapeutic uses. *Semin Arthritis Rheum.* 2015;45:341–50.
111. Demidowich AP, Davis AI, Dedhia N, Yanovski JA. Colchicine to decrease NLRP3-activated inflammation and improve obesity-related metabolic dysregulation. *Med Hypotheses.* 2016;92:67–73.
112. Verma S, Eikelboom JW, Nidorf SM, Al-Omran M, Gupta N, Teoh H, et al. Colchicine in cardiac disease: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *BMC Cardiovasc Disord.* 2015;15:96.
113. Crittenden DB, Lehmann RA, Schneck L, Keenan RT, Shah B, Greenberg JD, et al. Colchicine use is associated with decreased prevalence of myocardial infarction in patients with gout. *J Rheumatol.* 2012;39:1458–64.
114. Langevitz P, Livneh A, Neumann L, Buskila D, Shemer J, Amolsky D, et al. Prevalence of ischemic heart disease in patients with familial Mediterranean fever. *Isr Med Assoc J.* 2001;3:9–12.
115. Nidorf SM, Eikelboom JW, Budgeon CA, Thompson PL. Low-dose colchicine for secondary prevention of cardiovascular disease. *J Am Coll Cardiol.* 2013;61:404–10.
116. Martínez GJ, Robertson S, Barraclough J, Xia Q, Mallat Z, Bursill C, et al. Colchicine acutely suppresses local cardiac production of inflammatory cytokines in patients with an acute coronary syndrome. *J Am Heart Assoc.* 2015;4:e002128.
117. Vaidya K, Arnott C, Martínez GJ, Ng B, McCormack S, Sullivan DR, et al. Colchicine therapy and plaque stabilization in patients with acute coronary syndrome. *JACC Cardiovasc Imaging.* 2018;11:305–16.
118. Nidorf M, Thompson PL. Effect of colchicine (0.5 mg twice daily) on high-sensitivity C-reactive protein independent of aspirin and atorvastatin in patients with stable coronary artery disease. *Am J Cardiol.* 2007;99:805–7.

119. Hemkens LG, Ewald H, Gloy VL, Arpagaus A, Olu KK, Nidorf M, et al. Colchicine for prevention of cardiovascular events. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016.
120. Pillinger MH, Krasnokutsky S, Slobodnick A, Shah B. Update on colchicine, 2017. *Rheumatology*. 2017;57:i4–i11.
121. Heuser M, Thol F, Ganzer A. Clonal hematopoiesis of indeterminate potential. *Dtsch Arztebl Int*. 2016;113:317–22.
122. Jaiswal S, Fontanillas P, Flannick J, Manning A, Grauman PV, Mar BG, et al. Age-related clonal hematopoiesis associated with adverse outcomes. *N Engl J Med*. 2014;371:2488–98.
123. Jaiswal S, Natarajan P, Silver AJ, Gibson CJ, Bick AG, Shvartz E, et al. Clonal hematopoiesis and risk of atherosclerotic cardiovascular disease. *N Engl J Med*. 2017;377:111–21.
124. Sano S, Oshima K, Wang Y, MacLauchlan S, Katanasaka Y, Sano M, et al. TET2-mediated clonal hematopoiesis accelerates heart failure through a mechanism involving the IL-1 β /NLRP3 inflammasome. *J Am Coll Cardiol*. 2018;71:875–86.

CAPÍTULO 19

HIPERTENSÃO E DOENÇAS ASSOCIADAS COMO DESAFIO TERAPÊUTICO

Rodolfo Nichalas Samker Nascimento de Souza

RESUMO

A hipertensão arterial sistêmica (HAS) é uma condição crônica de alta prevalência global e um dos principais fatores de risco para doenças cardiovasculares. Caracteriza-se por níveis persistentemente elevados da pressão arterial, frequentemente associada a diversas comorbidades, como diabetes mellitus, dislipidemia, obesidade e doenças renais crônicas. A coexistência dessas condições agrava o prognóstico dos pacientes, aumentando o risco de eventos cardiovasculares, como infarto do miocárdio e acidente vascular cerebral. Estudos demonstram que mecanismos fisiopatológicos comuns, como resistência à insulina, disfunção endotelial e inflamação crônica, contribuem para a associação entre hipertensão e suas comorbidades. Além disso, fatores genéticos e ambientais, incluindo dieta inadequada, sedentarismo e estresse, desempenham papel crucial na progressão da HAS e suas complicações. O manejo da hipertensão em pacientes com comorbidades exige uma abordagem multidisciplinar, combinando mudanças no estilo de vida e terapias farmacológicas individualizadas. O controle rigoroso da pressão arterial, aliado à modulação dos fatores de risco metabólicos, pode reduzir significativamente a mortalidade e morbidade cardiovascular. Diretrizes recentes recomendam o uso de inibidores da enzima conversora de angiotensina (IECA), bloqueadores dos receptores de angiotensina (BRA) e antagonistas dos canais de cálcio como opções terapêuticas eficazes, dependendo das condições associadas. A adesão ao tratamento é um desafio significativo, especialmente em pacientes polimedicados, demandando estratégias educacionais e intervenções para melhorar a compreensão da doença e otimizar os resultados terapêuticos. Diante da alta carga global da hipertensão e suas comorbidades, torna-se essencial o desenvolvimento de políticas públicas voltadas para a prevenção, diagnóstico precoce e tratamento adequado, visando reduzir o impacto dessa condição na saúde pública.

Palavras-chave: Hipertensão. Comorbidade. Doenças cardiovasculares. Fatores de risco. Terapêutica

1. DEFINIÇÃO DE MULTIMORBIDADE

Dentre as diferentes taxonomias de multimorbidade propostas, uma definição representativa e amplamente utilizada é a coexistência de duas ou mais condições crônicas, onde uma não é mais central do que as outras¹⁻³. Normalmente, a multimorbidade é reduzida a uma contagem de condições, quando os investigadores precisam uma ferramenta analítica simples para ajustar a variação no número de comorbidades^{4,5}. É aceito, no entanto, que as medidas de multimorbidade devam – quando viável – considerar a gravidade da doença e a carga da disfunção fisiológica resultante de múltiplas condições e sistemas afetados⁶. Vários índices de multimorbidade, incluindo o escore de Charlson^{7,8} e o Índice de Doença Coexistente⁹, indicam a gravidade da doença. Embora esses índices tendam a sub-representar algumas condições, eles demonstraram prever de forma confiável resultados, como incapacidade e mortalidade, e podem ser valiosos ao controlar as diferenças entre as populações de pacientes¹⁰.

A multimorbidade pode ser difícil de conceituar devido à heterogeneidade intrínseca às condições crônicas, incluindo variabilidade de carga de sintomas, risco de resultados clínicos adversos, requisitos de autogerenciamento e necessidade de cuidados de um especialista. Essa heterogeneidade é intensificada pela variação no grau em que as condições estão relacionadas entre si. Por exemplo, algumas condições são consideradas relacionadas ou concordantes em termos de patogênese – por exemplo, hipertensão, cardiopatia e hiperlipidemia –, enquanto outras consideradas não relacionadas ou discordantes cardiopatia – como depressão e asma, levando a necessidades de manejo e estratégias de tratamento muito diferentes^{11,12}. Como resultado, avaliações clinicamente significativas da multimorbidade precisam considerar as qualidades específicas das condições individuais, bem como as qualidades das díades e tríades de condições comuns^{13,14}.

Embora a multimorbidade geralmente se refira à presença de múltiplas condições clínicas, também há um reconhecimento crescente de que uma infinidade de fatores do paciente, independentes de comorbidades específicas, podem complicar o atendimento e afetar os desfechos para pacientes multimórbidos^{15,16}. Safford et al¹ propuseram uma abordagem conceitual para pacientes complexos que envolve interações entre forças biológicas, socioeconômicas, culturais, ambientais e comportamentais como determinantes da saúde. A incorporação dessas dimensões nas avaliações clínicas provavelmente ajudará a garantir que o atendimento esteja alinhado com as preferências, objetivos e necessidades do paciente¹⁷.

2. DESAFIOS CLÍNICOS GERADOS PELA MULTIMORBIDADE

Os médicos, especialmente aqueles que atuam na atenção primária, geriatria e saúde mental, frequentemente encontram uma série de desafios ao cuidar de pacientes com múltiplas condições crônicas¹⁷. Os pacientes geralmente apresentam um grande número de problemas médicos – e

medicamentos associados – e devem ser abordados em uma breve visita clínica. Algumas condições podem ser clinicamente dominantes – por exemplo, doença renal terminal – ou altamente sintomáticas – como dor crônica –, consumindo assim uma quantidade substancial do tempo do médico e desviando a atenção de outros problemas de saúde^{11,18}.

Além disso, quando duas condições são discordantes em termos de patogênese –por exemplo, diabetes e depressão – podem exigir planos de tratamento separados e demorados¹¹. Valderas et al² descreveram como as condições podem interagir de outras maneiras, que podem ter consequências positivas ou negativas. Por exemplo, o diagnóstico de retinopatia macular relacionada à idade pode ocorrer mais cedo em pacientes com diabetes, pois eles são submetidos a exames regulares de fundo de olho. Nesses mesmos pacientes, no entanto, a doença cardíaca coronária pode passar despercebida devido à sensação de dor alterada.

Essas interações geram a necessidade de maior vigilância na avaliação de pacientes com comorbidades. Além disso, os desafios surgem frequentemente devido à escassez de evidências de ensaios clínicos que descrevam interações entre condições e tratamentos em pacientes com multimorbidade, conforme observado pela American Geriatrics Society em suas diretrizes para cuidar de idosos com múltiplas condições crônicas. Consequentemente, há uma grande necessidade de orientação prática e ferramentas para apoiar o manejo clínico de pacientes multimórbidos¹⁷.

3. A RELAÇÃO ENTRE MULTIMORBIDADE E QUALIDADE DO ATENDIMENTO

A relação entre multimorbidade e qualidade do atendimento tem sido examinada extensivamente nos últimos anos. Embora alguns estudos tenham descoberto que uma maior carga de comorbidade está associada a uma melhor qualidade do atendimento, essa relação é inconsistente e parece variar substancialmente, dependendo das condições específicas do paciente e das combinações de condições¹⁹⁻²². Vários estudos documentaram deficiências na qualidade do atendimento quando os pacientes apresentam comorbidades discordantes ou não relacionadas. Turner et al²³ descobriram que o tratamento da hipertensão era menos agressivo se um paciente tivesse comorbidades não relacionadas, como artrite, câncer ou depressão.

Outros determinaram que pacientes com problemas de saúde mental ou dor crônica correm o risco de receber cuidados abaixo do ideal para hipertensão, diabetes, insuficiência cardíaca, artrite e doença pulmonar obstrutiva crônica^{18,23-27}. Outros estudos, no entanto, sugerem que esses padrões não são universais. Por exemplo, pacientes com problemas graves de saúde mental às vezes recebem monitoramento mais intensivo de suas outras condições crônicas²⁸.

Existem vários fatores que podem ajudar a reconciliar as observações conflitantes sobre multimorbidade e qualidade do atendimento.

Pacientes multimórbidos tendem a ter contato frequente e intensivo com o sistema de saúde, resultando em mais oportunidades de monitorar cada uma de suas condições, ajustar seus esquemas de tratamento e avaliar suas necessidades gerais de manutenção da saúde^{19,28}. Ao mesmo tempo, cada condição adicional gera oportunidades para o manejo abaixo do ideal, incluindo diagnósticos perdidos, tratamento inadequado e barreiras de acesso e comunicação. Se um paciente tiver condições não relacionadas ou discordantes, pode haver tempo insuficiente ou demandas concorrentes durante uma visita e o paciente e seu provedor podem discordar sobre qual condição deve ser priorizada^{29,30}.

Desafios adicionais surgem quando os pacientes têm vários médicos envolvidos em seus cuidados, aumentando a probabilidade de conselhos conflitantes, testes e serviços diagnósticos redundantes e regimes de tratamento impraticáveis. Finalmente, deve-se notar que, em alguns casos, as medidas tradicionais de qualidade podem não representar metas apropriadas para pacientes com múltiplas condições crônicas. No entanto, poucas medidas de qualidade são responsáveis por essas circunstâncias, dificultando a interpretação dos índices de qualidade agregados para populações heterogêneas³¹.

4. HIPERTENSÃO E COMORBIDADES

4.1 Epidemiologia da hipertensão

A pressão arterial sistólica (PAS) alta é o fator de risco cardiovascular (CV) modificável mais prevalente e uma das principais causas de morte, sendo responsável por 10,8 milhões de mortes globalmente. Enquanto a PAS alta é a principal causa de morte em mulheres, ela fica atrás do consumo de tabaco em homens³². Tanto a hipertensão sistólica quanto a diastólica estão independentemente associadas a eventos CV. Enquanto a PAS aumenta linearmente com o aumento da idade, a pressão arterial diastólica (PAD) normalmente cai a partir da meia-idade (>50–60 anos) devido ao enrijecimento arterial^{33,34}.

A prevalência de pressão arterial (PA) elevada aumentou de 594 milhões em 1975 para 1,13 bilhão em 2015³⁵. Embora a incidência tenha mudado de países de alta para baixa renda, a hipertensão incidente continua alta na Europa e nos Estados Unidos com um risco ao longo da vida de >75%. Sua prevalência é maior na população negra do que na não negra^{36–38}. A redução da pressão arterial reduz o risco de morbidade CV e mortalidade por todas as causas, independentemente do sexo e etnia^{39–41}.

A conscientização sobre a doença e as taxas de controle da PA permanecem baixas em todo o mundo, uma vez que apenas 47% das mulheres e 38% dos homens com hipertensão receberam terapia anti-hipertensiva^{42,43}. Destes, 23% das mulheres e 18% dos homens atingiram o controle da PA. As taxas de controle são particularmente baixas em minorias raciais e étnicas⁴³.

4.2 Danos em órgãos mediados pela hipertensão

A PA alta causa danos CV em órgãos terminais e eleva o risco de doença renal crônica (DRC) e acidente vascular cerebral em conjunto com outros fatores de risco CV^{44,45}. Essa associação de risco é maior em adultos negros do que em adultos não negros⁴⁶. O risco de morte aumenta a partir de uma PAS e PAD tão baixas quanto 90/75 mmHg e mais acentuadamente em PA mais baixa em mulheres do que em homens antes da meia-idade^{47,48}. A coexistência de outros fatores de risco CV adicionais à PA alta aumenta exponencialmente o risco de eventos CV, como infarto do miocárdio e morte CV⁴⁹⁻⁵². A redução da pressão arterial resulta em maiores reduções de risco absoluto quando o risco basal é alto⁵³.

4.3 Condições comórbidas

4.3.1 Obesidade

A prevalência da obesidade aumentou rapidamente em crianças e adultos, sendo responsável por 4 milhões de mortes globalmente. É maior entre mulheres do que entre homens. A associação entre índice de massa corporal (IMC) e PA é quase linear, mesmo em um IMC < 25 kg/m²^{54,55}. Um ganho de 1,7 kg/m² de IMC ou 4,5 cm de circunferência da cintura correspondeu a um aumento de 1 mmHg na PAS. O ganho de peso causa um aumento de 65–75% no risco de hipertensão^{56,57}. A ativação do sistema renina-angiotensina e o aumento do SNS contribuem para a hipertensão na obesidade⁵⁷. A apneia obstrutiva do sono contribui para a hipertensão na obesidade, exigindo triagem e tratamento. A obesidade e a hipertensão associada à obesidade são mais prevalentes em mulheres do que em homens. Especialmente em mulheres obesas, o controle da PA geralmente não é alcançado⁵⁸.

4.3.1.1 Tratamento anti-hipertensivo

As diretrizes de hipertensão da ESC/ESH recomendam modificações no estilo de vida, incluindo atividade física regular, para atingir o peso normal (IMC de 20–25 kg/m², circunferência da cintura <94 cm para homens e <80 cm para mulheres). A perda de peso pode prevenir a hipertensão e reduzir a PA (queda de cerca de 1 mmHg na PAS por quilograma de peso perdido)⁵⁹. No Treating Resistant Hypertension Using Lifestyle Modification to Promote Health (TRIUMPH)⁶⁰, dieta e exercícios diminuíram a PA em pacientes obesos com hipertensão resistente. Pacientes gravemente obesos (IMC >40 kg/m²) frequentemente requerem mais medicamentos anti-hipertensivos⁶¹.

4.3.1.2 Outros tratamentos

Foi demonstrado que os agonistas do receptor do peptídeo semelhante ao glucagon-1 (GLP1-RA) reduzem o peso corporal e têm efeitos CV pleiotrópicos, incluindo reduções modestas na PAS e eventos CV em

pacientes com diabetes com doença CV ou com risco CV aumentado⁶¹. O tratamento com inibidores do cotransportador de sódio-glicose 2 (SGLT2) foi associado a uma perda modesta de peso e reduções na circunferência da cintura e na PA⁶².

4.3.2 Cirurgia metabólica

As diretrizes recomendam considerar a cirurgia metabólica em pacientes com obesidade classe III (IMC ≥ 40 kg/m²) ou classe II (IMC 35–39,9 kg/m²) com comorbidades^{63–65}. Bypass gástrico em Y de Roux, gastrectomia vertical e banda gástrica ajustável são tratamentos eficazes para reduzir o peso e atingir o controle glicêmico⁶⁶. O estudo GATEWAY⁶⁷ randomizou pacientes – 76% mulheres – com hipertensão tratada e IMC de 30,0–39,9 kg/m² para bypass gástrico em Y de Roux mais terapia médica ou terapia médica isolada. O desfecho primário de controle da PA enquanto reduzia $\geq 30\%$ dos medicamentos anti-hipertensivos foi alcançado em 84% dos pacientes após a cirurgia. Após 3 anos, 35% do grupo de bypass gástrico e 2% do grupo controle tinham PA controlada no consultório sem medicamentos⁶⁸.

No estudo Swedish Obese Subjects (SOS)⁶⁹, o bypass gástrico reduziu a PAS no consultório. O estudo Surgical Treatment and Medications Potentially Eradicate Diabetes Efficiently (STAMPEDE)^{70–71}, por sua vez, observou reduções significativas em medicamentos anti-hipertensivos. Os mecanismos envolvem melhorias na atividade do SNS, controle do barorreflexo, homeostasia de sal e água e inflamação^{72–74}. As quedas da pressão arterial ocorrem logo antes da perda de peso⁷⁵. Os preditores de não resposta foram idade avançada, raça negra e diabetes⁷⁶. Além das meta-análises, ainda faltam estudos prospectivos randomizados sobre redução da morbidade e mortalidade CV^{77,78}.

4.3.3 Diabetes mellitus

Hipertensão e diabetes comumente coexistem devido a fatores fisiopatológicos compartilhados, como obesidade e hiperinsulinemia^{79,80}. Medidas ambulatoriais de PA são recomendadas para identificar hipertensão mascarada e noturna, que ocorre em 30% dos pacientes com diabetes associada a eventos CV frequentes^{81–83}. Várias meta-análises mostraram que a terapia de redução de PA reduz a morte e complicações micro e macrovasculares, incluindo DRC, retinopatia e albuminúria^{84–87}. É necessário ter cautela para prevenir hipotensão postural em pacientes com neuropatia autonômica⁸⁸.

4.3.3.1 Tratamento anti-hipertensivo

Terapias combinadas com bloqueadores de RAS, CCB ou diuréticos são recomendadas⁸⁸. Em uma meta-análise de dados de pacientes individuais, incluindo 145 939 participantes, os bloqueadores de RAS reduziram o risco relativo de diabetes de início recente em 16%, enquanto os

CCB foram neutros e os diuréticos BB e tiazídicos aumentaram o diabetes incidente⁸⁷. No diabetes, os bloqueadores de RAS foram mais eficazes do que os diuréticos e CCB na redução da albuminúria e da progressão para nefropatia diabética⁸⁵. Em Action in Diabetes and Vascular Disease—Preterax and Diamicon MR Controlled Evaluation (ADVANCE)^{89,90}, o perindopril combinado com indapamida reduziu a mortalidade e os eventos microvasculares ao longo de um acompanhamento de 6 anos.

Na hipertensão resistente e diabetes, a espironolactona (25–50 mg por dia) reduz a PA e a albuminúria^{91,92}. Nos estudos Finerenone in Reducing Kidney Failure and Disease Progression in Diabetic Kidney Disease (FIDELIO-DKD) e Finerenone in Reducing Cardiovascular Mortality and Morbidity in Diabetic Kidney Disease (FIGARO-DKD), o MRA não esteroidal finerenona reduziu os resultados CV e renais, apesar de apenas uma redução modesta da PA no diabetes com DRC⁹³⁻⁹⁵. O potássio sérico deve ser monitorado de perto para prevenir a hipercalemia⁹⁶.

Os betabloqueadores devem ser evitados em pré-diabetes sem uma indicação CV convincente, pois alguns afetam a sensibilidade à insulina e causam alterações lipídicas e ganho de peso^{88,97}. Carvedilol e nebivolol não afetaram a sensibilidade à insulina^{98,99}. Os betabloqueadores foram associados a um risco aumentado de hipoglicemia grave e eventos CV e, em pacientes com diabetes, podem estar associados a um risco aumentado de mortalidade^{100,101}.

4.3.3.2 Efeitos anti-hipertensivos dos tratamentos de redução da glicose

Comparado com placebo, o GLP1-RA liraglutida reduziu a morte CV, infarto do miocárdio não fatal ou acidente vascular cerebral não fatal em 13%. Aos 36 meses, a liraglutida reduziu a PAS de consultório em -1,2 mmHg, mas aumentou ligeiramente a PAD de consultório (+0,6 mmHg)¹⁰². Em meta-análises, a liraglutida reduziu o peso e a PAS no diabetes¹⁰³⁻¹⁰⁵. Os mecanismos podem envolver natriurese, melhora da sensibilidade à insulina e função endotelial¹⁰⁶. Os inibidores do cotransportador sódio-glicose 2 reduziram a taxa de eventos CV e disfunção renal em pacientes com e sem diabetes¹⁰⁷⁻¹¹².

No estudo Empagliflozin, CV Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes (EMPA-REG) BP¹¹³, a empagliflozina reduziu a PAS e a PAD de 24 h em pacientes com diabetes tipo 2 e hipertensão. O efeito de redução da PA depende da PA basal e é menor na IC com fração de ejeção reduzida (ICFe)¹¹⁴⁻¹¹⁶. Na terapia combinada de inibidor de SGLT2 e BRA em pacientes com diabetes e hipertensão noturna não controlada, a empagliflozina reduziu a PAS ambulatorial noturna em comparação com o placebo¹⁰⁵.

A avaliação clínica do estudo Canagliflozin and Renal Events in Diabetes with Established Nephropathy Clinical Evaluation (CREDENCE) randomizou pacientes com diabetes tipo 2 e DRC sem ARM para tratamento com canagliflozina ou placebo^{111,117}. A canagliflozina reduziu a PAS no

consultório em 3,5 mmHg em todos os subgrupos, incluindo hipertensão resistente¹¹⁷. Mecanicamente, os inibidores de SGLT2 aumentaram a natriurese enquanto diminuíram a atividade do SNS, os efeitos da inflamação, a rigidez vascular e a variabilidade da PA¹¹⁸.

4.3.3.3 Terapias baseadas em cateter

Hipertensão e diabetes resultam em maior atividade do SNS do que qualquer uma das condições isoladamente^{119,120}. A denervação renal reduziu a glicemia de jejum, hemoglobina glicada, insulina e peptídeo C^{121,122}. Na apneia do sono com hipertensão, a desnervação renal (RDN) reduziu a PA e melhorou a tolerância à glicose¹²³. No estudo DREAMS, a PA e a atividade do SNS foram significativamente reduzidas e a resposta à carga oral de glicose foi restaurada em pacientes com síndrome metabólica ou diabetes, enquanto a sensibilidade à insulina não melhorou após a RDN^{124,125}.

4.3.4 Doença renal crônica

A hipertensão pode causar DRC e contribuir para sua progressão, enquanto a DRC causa hipertensão. Vários estudos mostraram uma relação entre PA elevada e risco de DRC¹²⁶. Embora a prevalência geral de DRC entre pacientes hipertensos seja semelhante entre os sexos, a prevalência de taxa de filtração glomerular (TFG) reduzida é maior em mulheres¹²⁷. Na DRC, hipertensão mascarada e resistente são comuns e associadas a uma TFG mais baixa e níveis mais altos de albuminúria¹²⁸. A redução da pressão arterial retarda a progressão da DRC em pacientes com albuminúria. Além disso, a DRC aumenta o risco de doença cardiovascular^{129,130}.

As diretrizes de hipertensão da ESC/ESH recomendam reduzir a PAS de consultório em pacientes com DRC para 130–139 mmHg com base em uma revisão sistemática¹³¹ e meta-análise¹²⁶. A mortalidade e a DRC em estágio terminal foram mais baixas para PAS entre 130 e 139 mmHg e PAD entre 60 e 79 mmHg¹³².

Com base no SPRINT, a Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO)¹²⁹ recomenda uma PAS de consultório alvo de <120 mmHg para hipertensão e DRC. No SPRINT¹³³, os pacientes em risco de doença CV foram randomizados para um braço de tratamento intensivo (PAS de consultório sem supervisão <120 mmHg) ou padrão (PAS de consultório sem supervisão <140 mmHg).

Comparado ao tratamento padrão, o tratamento intensivo reduziu o desfecho primário, um composto de eventos CV e morte (redução de risco de 25%) e mortalidade por todas as causas (27%)¹³⁴. Na DRC, o desfecho primário também foi reduzido após tratamento intensivo. Essas metas de PA não se aplicam a pacientes em diálise ou transplante renal, para os quais a meta ideal de PA é desconhecida¹²⁹.

4.3.4.1 Tratamento anti-hipertensivo

Bloqueadores do sistema renina-angiotensina são mais eficazes na redução da albuminúria e são recomendados combinados com um BCC ou um diurético. A sobrecarga de volume é comum em pacientes com DRC, especialmente em pacientes em diálise, e contribui para a hipertensão resistente. A redução do sódio (100 mmol/dia) melhora o controle da PA em pacientes com DRC estágios 3 e 4¹³⁵. O controle da pressão arterial pode ser melhorado usando diuréticos potentes e de ação prolongada do tipo tiazídico, como clortalidona e indapamida. A clortalidona mostrou eficácia na DRC estágio 4 e hipertensão mal controlada (60% recebendo diuréticos de alça) para reduzir a PAS de 24 h em 10,5 mmHg. A dose mais baixa (12,5 mg por dia) teve o maior efeito de redução da PA¹³⁶.

Quando bloqueadores de RAS e ARM são combinados, eletrólitos e creatinina sérica devem ser monitorados. A hipercalemia pode ser controlada pela restrição dietética de potássio, adição de diuréticos eliminadores de potássio, em caso de sobrecarga de volume ou ligantes orais de potássio. Os bloqueadores do sistema renina-angiotensina diminuem a TFG ao reduzirem a pressão de filtração renal. As diretrizes atuais da ESC/ESH e da KDIGO recomendam continuar o tratamento, a menos que a creatinina sérica aumente >30%^{129,137}.

Em pacientes em diálise, as estratégias não farmacológicas incluem a obtenção de euvolemia, restrição de sódio e evitar curta duração de diálise¹³⁸. O tratamento anti-hipertensivo farmacológico reduz a morbidade e mortalidade CV em diálise^{139,140}. Recomenda-se considerar as comorbidades e a dialisabilidade dos anti-hipertensivos. Em pacientes com hipotensão durante a diálise, são considerados agentes anti-hipertensivos dialisáveis^{138,140}. Vasodilatadores diretos, como hidralazina ou minoxidil, devem ser evitados, pois induzem retenção de fluidos e taquicardia^{129,137}.

A dapagliflozina reduziu o risco de declínio da TFG estimada (TFGe), DRC em estágio terminal ou morte por causas renais ou CV em pacientes com DRC (TFGe 25–75 mL/min/1,73 m² e razão albumina-creatinina urinária de 200–5000 mg/g), independentemente da presença de diabetes¹⁴¹. No CREDENCE, a canagliflozina reduziu a PAS e a necessidade de agentes adicionais para redução da PA na DRC e diabetes tipo 2¹¹⁷. O MRA não esteroidal finerenona, por sua vez, reduziu os resultados CV e renais, apesar de apenas uma modesta redução da PA em diabetes com DRC^{93,94}.

4.3.4.2 Terapias baseadas em cateter

A atividade do sistema nervoso simpático contribui para a hipertensão na DRC em estágio terminal. Assim, a RDN pode oferecer uma abordagem de tratamento promissora¹⁴². A ablação cirúrgica dos nervos simpáticos renais reduziu a atividade do SNS, preveniu a hipertensão e retardou a progressão da DRC¹⁴³. Como os pacientes com TFGe <40 mL/min/1,73 m² foram excluídos dos recentes ensaios clínicos controlados por placebo de RDN, a evidência para DRC é baseada em estudos piloto e registros¹⁴⁴. Um

pequeno estudo de 15 pacientes com DRC em estágios 3 e 4 e hipertensão resistente sugeriu redução da PA com função renal preservada ao longo de 1 ano¹⁴⁵. Dois estudos de centro único, por sua vez, apoiam dados sobre a segurança renal da RDN¹⁴⁶.

4.3.5 Doença pulmonar obstrutiva crônica

Hipertensão e doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) comumente coexistem. A hipertensão é mais prevalente na DPOC (27%). Pacientes com DPOC apresentam risco aumentado de doença cardiovascular, acidente vascular cerebral e diabetes^{147,148}.

4.3.5.1 Tratamento anti-hipertensivo

A cessação do tabagismo e o exercício físico desempenham um papel importante na hipertensão com DPOC. Tanto os BB cardiosseletivos quanto os não cardiosseletivos reduzem o volume expiratório forçado (VEF1), mas apenas os BB não seletivos diminuem a proporção de VEF1 para capacidade vital forçada¹⁴⁹. Na asma, o VEF1 diminuiu em 6,9% usando BB cardiosseletivos e 10,2% com BB não seletivo, enquanto os sintomas só pioraram com BB não seletivo. Os BBs beta-1 seletivos são bem tolerados e seguros na DPOC^{150,151}. Os diuréticos podem diminuir o nível plasmático de potássio, combinado com agonistas beta-adrenérgicos, piorar a retenção de dióxido de carbono e deteriorar a secreção de muco¹³⁷.

4.3.6 Doença arterial coronariana

O estudo INTERHEART¹⁵² sugeriu que 20% dos infartos do miocárdio são atribuíveis à hipertensão, enquanto uma meta-análise relatou que cada redução de 10 mmHg na PAS de consultório reduziu o risco em 17%¹⁵³. As diretrizes recomendam metas de 120–140 mmHg para PAS de consultório e 70–80 mmHg para PAD. Ainda não se sabe se um fenômeno de curva J persiste em pacientes com doença arterial coronária revascularizada¹⁵⁴.

4.3.6.1 Tratamento anti-hipertensivo

Na doença arterial coronariana, os bloqueadores do SRA, BB e CCB são a base da terapia anti-hipertensiva^{155,156}. Os inibidores da enzima de conversão da angiotensina tornaram-se indispensáveis na ICFe^{157,158}. Seus benefícios na redução do infarto do miocárdio e da mortalidade foram posteriormente demonstrados em pacientes com fração de ejeção (FE) preservada, dentro de 24 horas após o infarto agudo do miocárdio, e na prevenção do infarto do miocárdio em pacientes com aterosclerose sem IC^{159,160}. Os ensaios que investigaram o BRA fortaleceram essas descobertas^{161,162}.

O Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial—BP Lowering Arm (ASCOT-BPLA)¹⁶³ foi encerrado prematuramente, pois a amlodipina combinada com perindopril foi superior ao atenolol mais bendroflumetiazida na redução de eventos CV. Os bloqueadores do sistema renina-angiotensina

protegem o endotélio por meio de efeitos anti-inflamatórios e antiapoptóticos e reduzem a remodelação do ventrículo esquerdo (VE) após isquemia miocárdica^{164,165}. Após o infarto do miocárdio, BB, exceto atenolol, reduziu o risco de eventos recorrentes de doença arterial coronária em 31%. As diretrizes da ESC recomendam o tratamento com BB e CCB de ação prolongada para alívio dos sintomas^{155,156}.

4.3.7 Insuficiência cardíaca crônica

A hipertensão está entre os fatores de risco mais importantes para a ocorrência de IC. Após um acompanhamento de 20 anos, a hipertensão precedeu a IC incidente em 91% dos casos. Comparado com normotensos, os riscos de IC foram duas vezes maiores em homens e três vezes maiores em mulheres. O risco incremental de IC incidente foi duas vezes maior em uma PA de consultório $\geq 160/100$ do que $< 140/90$ mmHg¹⁶⁶. Alterações patológicas na pós-carga, envolvendo seus componentes resistivos (resistência periférica determinada pela resistência microvascular sistêmica) e pulsáteis (rigidez aórtica e magnitude das reflexões das ondas arteriais) que afetam o acoplamento ventrículo-arterial, desempenham um papel importante no desenvolvimento de IC¹⁶⁷.

A hipertrofia excêntrica ocorre *de novo* ou se desenvolve a partir da hipertrofia concêntrica do VE. A hipertensão causa doença cardíaca isquêmica com remodelação excêntrica e FE reduzida¹⁶⁸. Na ICFEp ocorre uma alta prevalência de hipertensão, iniciando mais hipertrofia concêntrica do VE com subsequente disfunção diastólica. A prevalência de hipertrofia do VE é maior em mulheres do que em homens. Embora a FE seja tipicamente preservada ($\geq 50\%$) em repouso na hipertrofia hipertensiva do VE, ela representa um precursor da disfunção sistólica do VE, indicando um continuum da hipertrofia do VE à deterioração da FE¹⁶⁹.

A terapia anti-hipertensiva reduz o risco de eventos de IC. Pacientes com hipertensão com risco CV aumentado recebendo tratamento intensivo para < 120 mmHg tiveram um risco de IC 38% menor do que uma meta de PAS de consultório branda de < 140 mmHg. A função renal e a albuminúria foram marcadores de risco de IC aditivos independentes, mas não modificaram os efeitos do controle intensivo da PA¹⁷⁰. Em uma meta-análise incluindo 123 estudos com 613 815 pacientes, uma redução de 10 mmHg na PAS de consultório foi associada a uma diminuição no risco relativo de IC em 28%. O risco relativo de IC de novo início foi substancialmente reduzido em 42%¹⁷¹.

4.3.7.1 Prevenção da insuficiência cardíaca

A redução da pressão arterial com diuréticos, inibidores da ECA e BRA foi mais eficaz na prevenção da IC do que a terapia anti-hipertensiva com CCB¹⁷². Na doença renal diabética, a finerenona reduziu o risco de IC incidente¹⁷³. Os betabloqueadores não reduziram significativamente o risco de IC, além dos efeitos benéficos associados à redução da PA¹⁷⁴. No

Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT)¹⁷⁵, a doxazosina foi associada a uma duplicação do risco de IC, em comparação com a clortalidona. Além disso, a clortalidona foi superior ao lisinopril, amlodipina e doxazosina na prevenção da ICFeP, mas não da ICFeR.

O controle da pressão arterial pode resultar na regressão da massa do VE. Comparados com BRA, inibidores da ECA e CCB, os BB foram inferiores na redução da massa do VE¹⁷⁶. A combinação sacubitril/valsartana, um inibidor do receptor de angiotensina-neprilisina (ARNI), reduziu a massa do VE, os níveis do pró-peptídeo natriurético tipo BN -terminal (NT-proBNP) e a pressão de pulso de forma mais pronunciada do que o BRA¹⁷⁷. Uma meta-análise de ensaios de hipertensão investigando sacubitril/valsartana mostrou que a combinação (200 ou 400 mg por dia) reduziu a PAS e a PAD de forma mais pronunciada do que o valsartana¹⁷⁸.

4.3.7.2 Tratamento anti-hipertensivo na insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida

Nenhum ensaio investigou especificamente a terapia anti-hipertensiva em pacientes com IC e hipertensão. Na ICFeR, a hipertensão não controlada é rara¹⁷⁹. Bloqueadores do sistema renina-angiotensina, ARM e BB são recomendados. A combinação sacubitril/valsartana é superior ao enalapril na redução de hospitalizações por IC, mortalidade CV e mortalidade por todas as causas na ICFeR. Também melhora a qualidade de vida e atenua o declínio da TFGe180. Inibidores do cotransportador sódio-glicose 2, por sua vez, reduziram o risco de hospitalização por IC e morte¹⁷⁹.

Na retenção de fluidos, os diuréticos são eficazes. Bloqueadores dos canais de cálcio, como amlodipina e felodipina, foram neutros na sobrevivência, mas reduziram com segurança a PA na ICFeR. É importante ressaltar que os CCB não di-hidropiridínicos (diltiazem e verapamil) foram associados a piores resultados¹⁷⁹. O estudo MOXonidine CONgestive Heart Failure (MOXCON)¹⁸¹ investigou a moxonidina, um agonista seletivo do receptor de imidazolina, na ICFeR. Embora a moxonidina tenha reduzido a norepinefrina plasmática, o MOXCON teve que ser encerrado prematuramente devido ao aumento de eventos adversos e morte com a moxonidina.

4.3.7.3 Tratamento anti-hipertensivo na insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada

Na ICFeP, a dieta DASH – abordagens alimentares com restrição de sódio para interromper a hipertensão – foi associada a mudanças favoráveis na função diastólica ventricular, elastância arterial e acoplamento ventricular-arterial¹⁸¹. Grandes ensaios clínicos confirmaram a segurança dos bloqueadores de SRA, ARM e diuréticos em pacientes com ICFeP, mas não melhoraram consistentemente a morbidade e a mortalidade^{182,183}. A redução da PA melhora a disfunção diastólica, independentemente do tipo de

tratamento anti-hipertensivo usado¹⁸⁴. Até mesmo o propranolol reduziu a mortalidade e o infarto do miocárdio não fatal em comparação com o placebo em pacientes com infarto do miocárdio anterior¹⁸⁵.

Em Candesartan in Heart Failure: Assessment of Reduction in Mortality and Morbidity (CHARM)-Preserved, o candesartan não reduziu a mortalidade em pacientes com HFpEF (FEVE >40%), mas reduziu as admissões por IC¹⁸⁶. Uma análise post-hoc, por sua vez, mostrou que a combinação sacubitril/valsartana reduziu efetivamente a PA em pacientes com hipertensão resistente, mesmo naqueles que receberam uma ARM¹⁸⁷.

No Treatment of Preserved Cardiac Function Heart Failure with an Aldosterone Antagonist Trial (TOPCAT)¹⁸⁸, a espironolactona não mostrou benefício ou o resultado primário e parada cardíaca na ICfEp. Excluindo pacientes da Rússia e Geórgia, que tiveram um número menor de eventos e nos quais as concentrações de canrenona foram indetectáveis em 30%, o risco para o resultado primário foi reduzido em 18%. Diretrizes da AHA/ACC reforçam o uso de espironolactona em pacientes selecionados com ICfEp¹⁸⁹.

4.3.7.4 Terapias baseadas em cateter

A denervação renal e a terapia de ativação do barorreflexo mostraram resultados encorajadores, mas limitados, em ICfEp e ICfEr. A denervação renal reduziu o transbordamento de norepinefrina renal, a angiotensina I e II circulante e a atividade da neprilisina renal, causou menos remodelação cardíaca e melhorou o equilíbrio autonômico em modelos animais de IC¹⁹⁰. Em um primeiro estudo em humanos, incluindo sete pacientes com ICfEr em terapia recomendada pelas diretrizes com PA controlada, a RDN bilateral melhorou os sintomas e a capacidade de exercício submáxima em 6 meses¹⁹¹. Na ICfEp, a RDN reduziu a massa do VE¹⁹².

4.3.8 Acidente vascular cerebral anterior ou ataque isquêmico transitório

A hipertensão é o fator de risco modificável mais prevalente para acidente vascular cerebral hemorrágico e isquêmico. Cerca de 70% dos pacientes com acidente vascular cerebral têm histórico de hipertensão¹⁹³. No estudo INTERSTROKE, o risco atribuível à população para um histórico de hipertensão relatado pelo paciente foi de 35% para todos os tipos de acidente vascular cerebral¹⁹⁴. Apesar do declínio da incidência de acidente vascular cerebral, o número absoluto de pessoas afetadas aumentou globalmente em homens e mulheres de todas as idades, demonstrando a necessidade de prevenção¹⁹³.

A hipertensão prevê a recorrência do acidente vascular cerebral, e a redução da PA reduz os riscos de eventos recorrentes. A prevenção secundária é importante, pois a taxa de mortalidade em 30 dias aumenta de 22%, após um acidente vascular cerebral inicial, para 41%, após um acidente vascular cerebral recorrente¹⁹⁵. As metas ideais de PA após acidente vascular cerebral ou ataque isquêmico transitório (AIT) não são claras. No

estudo Secondary Prevention of Small Subcortical Strokes (SPS3)¹⁹⁶, a taxa de hemorragia intracerebral, mas não os acidentes vasculares cerebrais, foi significativamente reduzida em uma PAS alvo <130 mmHg em comparação com 130–140 mmHg.

O Preventing Strokes by Lowering Blood Pressure in Patients With Cerebral Ischemia (PROGRESS)¹⁹⁷, por sua vez, mostrou que os pacientes com a menor PA de acompanhamento tiveram o menor risco recorrente de acidente vascular cerebral. A geometria anormal do VE foi associada ao aumento do risco de mortalidade por todas as causas e CV em PAS baixa e alta na admissão, com o maior risco de mortalidade para PAS <150 mmHg, possivelmente, pois, em pacientes com geometria anormal do VE, a autorregulação cerebral é perturbada em PAS mais baixa¹⁹⁸.

4.3.8.1 Tratamento anti-hipertensivo

Em ensaios clínicos randomizados que investigaram o tratamento anti-hipertensivo e meta-análises, os BB foram inferiores a outros medicamentos anti-hipertensivos para prevenção de AVC. Portanto, o tratamento anti-hipertensivo não deve incluir BB, a menos que haja uma indicação cardíaca, como, por exemplo, controle de frequência em FA¹⁹⁹. Bloqueadores de canais de cálcio foram superiores a bloqueadores de SRA e diuréticos para prevenção de AVC. Em 39 329 pacientes após AVC, os diuréticos foram superiores a outros agentes para prevenção de eventos cerebrovasculares. Comparados com placebo, apenas diuréticos e inibidores da ECA reduziram significativamente os eventos recorrentes de AVC²⁰⁰. As diretrizes recomendam iniciar ou reiniciar a redução da PA imediatamente em pacientes neurologicamente estáveis com AIT e dentro de alguns dias em AVC isquêmico²⁰¹.

4.3.9 Disfunção cognitiva

A hipertensão na meia-idade está associada ao declínio cognitivo, comprometimento cognitivo leve, demência e doença de Alzheimer. No estudo Atherosclerosis Risk In Communities (ARIC)²⁰², pacientes com hipertensão na meia-idade e hipotensão na terceira idade apresentaram risco aumentado de comprometimento cognitivo leve e demência. O número crescente de medicamentos anti-hipertensivos da meia-idade para a terceira idade sugeriu tratamento excessivo. Outras causas possíveis para a diminuição da PA incluem disfunção cardiocirculatória e comprometimento do funcionamento autonômico²⁰².

Os dados sobre se existe ou não uma relação de curva J entre PAS e declínio cognitivo são conflitantes. Enquanto no ARIC, as associações de PAS na meia-idade com declínio cognitivo foram contínuas, relações de curva U ou J foram observadas em pacientes mais velhos^{202,203}. Em um estudo transversal em homens de 70 anos, o non-dipping noturno foi associado à baixa função cognitiva²⁰⁴. Os mecanismos subjacentes à hipertensão e à disfunção cognitiva são multifatoriais, incluindo perda neuronal por atrofia,

microinfartos e microsangramentos, lesões da substância branca, disfunção neurovascular e aumento do espaço perivascular²⁰⁵.

O tratamento anti-hipertensivo reduziu a demência incidente, mas a meta ideal de PA para prevenir a disfunção cognitiva não está clara. No SPRINT Memory and cognition IN Diminuição da hipertensão (MIND), a redução da PAS de consultório sem supervisão <120 mmHg em comparação com o tratamento padrão reduziu o risco de comprometimento cognitivo leve, mas não de demência²⁰⁶.

4.3.9.1 Tratamento anti-hipertensivo

Dados sobre a estratégia de tratamento anti-hipertensivo ideal para prevenir demência são conflitantes. A maioria dos estudos que investigam agentes anti-hipertensivos específicos não foram projetados para explorar desfechos cognitivos e associados à demência. No Syst-Eur²⁰⁷, por exemplo, em pacientes hipertensos com idade ≥60 anos, o tratamento com nitrendipina reduziu a demência incidente, enquanto no PROGRESS²⁰⁸, perindopril e indapamida preveniram o declínio cognitivo e reduziram o risco do composto de demência com acidente vascular cerebral recorrente em 34% após acidente vascular cerebral ou ataque isquêmico transitório. Em idosos residentes na comunidade, CCB e ARB foram associados a um risco reduzido de demência²⁰⁹.

4.3.10 Fibrilação atrial

A hipertensão é altamente prevalente em pacientes com FA, ainda mais em mulheres do que em homens e representa um importante fator de risco para FA. A PA elevada causa hipertrofia do VE, fibrose miocárdica e disfunção diastólica, resultando em estiramento atrial e remodelação estrutural. A fisiopatologia da remodelação atrial esquerda envolve inflamação, estresse oxidativo e ativação do SRA²¹⁰. No ensaio Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension (LIFE)²¹¹, a FA de início recente teve taxas duas, três e cinco vezes maiores de eventos CV, acidente vascular cerebral e hospitalizações por IC.

A hipertensão é o fator de risco independente mais importante para acidente vascular cerebral em pacientes com FA. A hipertensão não controlada está associada a um risco aumentado de sangramento intracerebral com anticoagulação terapêutica²¹⁰. As diretrizes da ESC para o tratamento da FA reforçaram a importância dos fatores de risco CV e do tratamento de comorbidades. As metas de tratamento recomendadas para PAS e PAD no consultório em pacientes com FA são 120–129 e <80 mmHg, respectivamente²¹².

Uma análise do banco de dados do NHIS coreano demonstrou que PAS no consultório de 130–139 mmHg e PAD de 80–89 mmHg estavam associadas a maiores riscos de eventos CV importantes, acidente vascular cerebral isquêmico e hemorragia intracraniana em comparação à hipertensão controlada (<130/<80 mmHg). PAS no consultório <120 mmHg estava

associada a maiores resultados CV adversos, sugerindo uma relação em forma de U entre PA e risco de eventos CV importantes. Em pacientes em anticoagulação oral, também houve uma associação em curva J entre PAS e PAD e morte por todas as causas e qualquer sangramento. No entanto, apenas a PA baixa alcançada foi associada ao sangramento em pacientes em anticoagulação oral²¹³. Quanto mais prolongada a hipertensão persistia, maior era o risco de acidente vascular cerebral isquêmico, mas o risco aumentado era atenuado pelo controle da PAS²¹⁴.

4.3.10.1 Tratamento anti-hipertensivo

O tratamento da fibrilação atrial inclui redução de peso e álcool. A abstinência de álcool reduziu a recorrência de arritmia, além do controle da PA²¹⁵. Para controle da frequência, as diretrizes de hipertensão ESC/ESH recomendam terapia inicial de combinação dupla com um bloqueador de BB e RAS ou CCB di-hidropiridínico. Se o BB previne a recorrência de FA ou apenas transforma FA sintomática em FA silenciosa, devido ao controle da frequência, permanece controverso. Na FE normal, CCB não di-hidropiridínico (por exemplo, verapamil ou diltiazem) pode ser considerado para controle da PA e da frequência se os BBs forem contraindicados ou não tolerados¹³⁷.

Comparado com a amlodipina, o valsartan reduziu o risco de FA de início recente em pacientes com pelo menos uma doença CV ou fator de risco, incluindo hipertrofia do VE²¹⁶. No LIFE, a FA de início recente e o AVC foram reduzidos pelo losartan em comparação com o atenolol²¹¹. Os inibidores da enzima de conversão da angiotensina, BRA e BB (RRR 22%) foram associados a um menor risco de FA de início recente do que o BCC²¹⁷. Embora a aldosterona aumente a fibrose do VE²¹⁸, no estudo controlado por placebo Improved exercise tolerance in patients with Preserved Ejection fraction by Spironolactone on myocardial fibrosis in Atrial Fibrillation (IMPRESS-AF)²¹⁹, a espironolactona MRA não melhorou a capacidade de exercício, a relação E/e' ou a qualidade de vida em pacientes com FA e FE preservada.

4.3.10.2 Terapias baseadas em cateter

O sistema nervoso autônomo desempenha um papel essencial na hipertensão e na FA. Portanto, a RDN está sob investigação como um tratamento adjuvante para FA. Pacientes com hipertensão submetidos à ablação da veia pulmonar apresentam maior risco de recorrência de FA²²⁰. Em um ensaio clínico randomizado e controlado, pacientes com FA sintomática e hipertensão resistente foram submetidos ao isolamento da veia pulmonar com ou sem RDN. A denervação renal reduziu a PA e a taxa de recorrência de FA em 3 e 12 meses²²¹.

O ensaio clínico randomizado e controlado Evaluate Renal Denervation in Addition to Catheter Ablation to Eliminate Atrial Fibrillation (ERADICATE-AF)²²², por sua vez, que incluiu pacientes com FA paroxística

e hipertensão não controlada, apoia essas descobertas²²². Uma meta-análise de seis ensaios clínicos randomizados e controlados verificou que o isolamento da veia pulmonar e a RDN reduziram a recorrência de FA em 12 meses, em comparação com o isolamento da veia pulmonar isolado²²³.

4.3.11 Estenose da valva aórtica

A doença cardíaca valvular afeta aproximadamente 2,5% da população. A hipertensão coexiste em cerca de 70% dos pacientes com estenose da valva aórtica. Existem evidências de que a hipertensão promove a progressão da doença da valva aórtica, ao aplicar estresse de tração anormal nos folhetos, causando lesão endotelial. Em 5,4 milhões de pacientes sem doença CV conhecida, a exposição de longo prazo à PA elevada foi associada a um risco aumentado de estenose da valva aórtica e regurgitação²²⁴.

Com um nadir em uma PAS de 115 mmHg, cada aumento de 20 mmHg na PAS foi associado a um risco 41% maior de estenose da valva aórtica. Cada incremento de 10 mmHg na PAD foi associado a um risco 24% maior de estenose da valva aórtica. Além disso, a PAS elevada foi associada à progressão da calcificação da valva aórtica. A PA alta expõe o ventrículo esquerdo a aumentos adicionais de pós-carga. Portanto, a hipertensão pode exagerar os sintomas mesmo na estenose moderada da valva aórtica. Ela também foi associada a uma taxa 56% maior de eventos CV isquêmicos em pacientes com estenose da valva aórtica²²⁵.

As diretrizes e um documento de consenso recomendam evitar a classificação de estenoses da valva aórtica em hipertensão não controlada, pois os gradientes transaórticos são frequentemente subestimados em PA alta. Uma PAS de consultório de 130–139 mmHg e uma PAD de consultório de 70–90 mmHg são recomendadas na maioria dos pacientes com estenose da valva aórtica e hipertensão, se toleradas²²⁶.

4.3.11.1 Tratamento anti-hipertensivo

Recomenda-se uma titulação cuidadosa do medicamento em pacientes com estenose valvar aórtica sintomática e função sistólica prejudicada para evitar hipotensão. Se indicado, a doença valvar significativa deve ser tratada para facilitar o controle da hipertensão. Os bloqueadores do sistema renina-angiotensina são seguros e eficazes na redução da PA, massa do VE e mortalidade por todas as causas²²⁷.

No Symptomatic Cardiac Obstruction–Pilot Study of Enalapril in Aortic Stenosis (SCOPE-AS)²²⁸, o enalapril foi bem tolerado com baixas taxas de hipotensão, melhorou a classe funcional da New York Heart Association e a distância do teste de caminhada de 6m, enquanto no Ramipril In Aortic Stenosis (RIAS)²²⁹, o ramipril reduziu modestamente a massa do VE em estenose valvar aórtica moderada a grave.

Os betabloqueadores podem ser considerados em pacientes com doença arterial coronária concomitante ou FA para reduzir o consumo de

oxigênio do miocárdio. Os betabloqueadores são seguros e podem melhorar a sobrevivência em estenose valvar aórtica leve a moderada e de alto grau²³⁰. Os bloqueadores dos canais de cálcio não podem ser recomendados em estenose valvar aórtica, pois não existem estudos sobre seu uso a longo prazo. Os alfabloqueadores foram associados a um risco aumentado de eventos CV isquêmicos. É importante ressaltar que o tratamento anti-hipertensivo não deve atrasar o implante cirúrgico e transcateter da válvula aórtica, se indicado²³¹.

REFERÊNCIAS

1. Safford MM, Allison JJ, Kiefe CI. Patient complexity: More than comorbidity. The vector model of complexity. *J Gen Intern Med.* 2007;22(Suppl 3):382–390.
2. Valderas JM, Starfield B, Sibbald B, Salisbury C, Roland M. Defining comorbidity: implications for understanding health services research. *Ann Fam Med.* 2009;7:357–363.
3. Boyd C, Fortin M. Future of multimorbidity research: How should understanding of multimorbidity inform health system design? *Public Health Rev.* 2010;32(2):451–474.
4. Starfield L, Bernhardt. Comorbidity: implications for the importance of primary care in case management. *Ann Fam Med.* 2003;1:8–14.
5. de Groot V, Beckerman H, Lankhorst GJ, Bouter LM. How to measure comorbidity. a critical review of available methods. *J Clin Epidemiol.* 2003;56(3):221–229.
6. Linn BS, Linn MW, Gurel L. Cumulative illness rating scale. *J Am Geriatr Soc.* May 1968;16(5):622–626.
7. Charlson ME, Pompei P, Ales KL, MacKenzie CR. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *J Chronic Dis.* 1987;40(5):373–383.
8. Deyo RA, Cherkin DC, Ciol MA. Adapting a clinical comorbidity index for use with ICD-9-CM administrative databases. *J Clin Epidemiol.* 1992;45(6):613–619.
9. Imamura K, McKinnon M, Middleton R, Black N. Reliability of a comorbidity measure: the index of co-existent disease (ICED). *J Clin Epidemiol.* 1997;50(9):1011–1016.

10. Malenka DJ, McLerran D, Roos N, Fisher ES, Wennberg JE. Using administrative data to describe casemix: a comparison with the medical record. *J Clin Epidemiol.* 1994;47(9):1027–1032.
11. Piette JD, Kerr EA. The impact of comorbid chronic conditions on diabetes care. *Diabetes Care.* 2006;29(3):725–731.
12. Mercer SW, Gunn J, Bower P, Wyke S, Guthrie B. Managing patients with mental and physical multimorbidity: changes are needed in policy, research, and practice. *BMJ (Clinical research ed.).* 2012;345(e5559).
13. Yoon J, Zulman DM, Scott JY, Maciejewski ML. Costs associated with multimorbidity among VA patients. *Medical Care.*
14. Steinman MA, Lee SJ, Boscardin WJ, et al. Patterns of multimorbidity in elderly veterans. *J Am Geriatr Soc.* 2012;60(1872–1880).
15. Boyd CM, Leff B, Wolff JL, et al. Informing clinical practice guideline development and implementation: prevalence of coexisting conditions among adults with coronary heart disease. *J Am Geriatr Soc.* 2011;59(5):797–805.
16. Nardi R, Scanelli G, Corrao S, Iori I, Mathieu G, Cataldi AR. Comorbidity does not reflect complexity in internal medicine patients. *Eur J Intern Med.* 2007;18(5):359–368.
17. Guiding Principles for the Care of Older Adults with Multimorbidity: An Approach for Clinicians: American Geriatrics Society Expert Panel on the Care of Older Adults with Multimorbidity. *J Am Geriatr Soc.* 2012.
18. Krein SL, Hofer TP, Holleman R, Piette JD, Klamerus ML, Kerr EA. More than a pain in the neck: How discussing chronic pain affects hypertension medication intensification. *J Gen Intern Med.* 2009;24(8):911–916.
19. Higashi T, Wenger NS, Adams JL, et al. Relationship between number of medical conditions and quality of care. *N Engl J Med.* 2007;356(24):2496–2504.
20. Petersen LA, Woodard LD, Henderson LM, Urech TH, Pietz K. Will hypertension performance measures used for pay-for-performance programs penalize those who care for medically complex patients? *Circulation.* 2009;119(23):2978–2985.
21. Halanych JH, Safford MM, Keys WC, et al. Burden of comorbid medical conditions and quality of diabetes care. *Diabetes Care.* 2007;30(12):2999–3004.

22. Min LC, Reuben DB, MacLean CH, et al. Predictors of overall quality of care provided to vulnerable older people. *J Am Geriatr Soc.* 2005;53(10):1705–1711.
23. Turner BJ, Hollenbeak CS, Weiner M, Ten Have T, Tang SS. Effect of unrelated comorbid conditions on hypertension management. *Ann Intern Med.* 2008;148(8):578–586.
24. Redelmeier DA, Tan SH, Booth GL. The treatment of unrelated disorders in patients with chronic medical diseases. *N Engl J Med.* 1998;338(21):1516–1520.
25. Kerr EA, Zikmund-Fisher BJ, Klamerus ML, Subramanian U, Hogan MM, Hofer TP. The role of clinical uncertainty in treatment decisions for diabetic patients with uncontrolled blood pressure. *Ann Intern Med.* 2008;148(10):717–727.
26. Frayne SM, Halanych JH, Miller DR, et al. Disparities in diabetes care: impact of mental illness. *Arch Intern Med.* 2005;165(22):2631–2638.
27. Braunstein JB, Anderson GF, Gerstenblith G, et al. Noncardiac comorbidity increases preventable hospitalizations and mortality among Medicare beneficiaries with chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol.* 2003;42(7):1226–1233.
28. Krein SL, Bingham CR, McCarthy JF, Mitchinson A, Payes J, Valenstein M. Diabetes treatment among VA patients with comorbid serious mental illness. *Psychiatr Serv.* 2006;57(7):1016–1021.
29. Kerr EA, Heisler M, Krein SL, et al. Beyond comorbidity counts: How do comorbidity type and severity influence diabetes patients' treatment priorities and self-management? *J Gen Intern Med.* 2007;22(12):1635–1640.
30. Zulman DM, Kerr EA, Hofer TP, Heisler M, Zikmund-Fisher BJ. Patient-provider concordance in the prioritization of health conditions among hypertensive diabetes patients. *J Gen Intern Med.* 2010;25(5):408–414.
31. Boyd CM, Darer J, Boult C, Fried LP, Boult L, Wu AW. Clinical practice guidelines and quality of care for older patients with multiple comorbid diseases: implications for pay for performance. *JAMA.* 2005;294(6):716–724.
32. Murray CJL, Aravkin AY, Zheng P, Abbafati C, Abbas KM, Abbasi-Kangevari M, et al. Global burden of 87 risk factors in 204 countries and

territories, 1990–2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *Lancet* 2020;396: 1223–1249.

33.Flint AC, Conell C, Ren X, Banki NM, Chan SL, Rao VA, et al. Effect of systolic and diastolic blood pressure on cardiovascular outcomes. *N Engl J Med* 2019;381: 243–251.

34.Franklin SS, Gustin W, Wong ND, Larson MG, Weber MA, Kannel WB, et al. Hemodynamic patterns of age-related changes in blood pressure: The Framingham Heart Study. *Circulation* 1997;96:308–315.

35.NCD Risk Factor Collaboration (NCD-RisC). Worldwide trends in blood pressure from 1975 to 2015: a pooled analysis of 1479 population-based measurement studies with 19.1 million participants. *Lancet* 2017;389:37–55.

36.Vasan RS, Beiser A, Seshadri S, Larson MG, Kannel WB, D'Agostino RB, et al. Residual lifetime risk for developing hypertension in middle-aged women and men. *JAMA* 2002;287:1003–1010.

37.Modesti PA, Reboldi G, Cappuccio FP, Agyemang C, Remuzzi G, Rapi S, et al. Panethnic differences in blood pressure in Europe: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One* 2016;11:e0147601.

38.Aggarwal R, Chiu N, Wadhera RK, Moran AE, Raber I, Shen C, et al. Racial/ethnic disparities in hypertension prevalence, awareness, treatment, and control in the United States, 2013 to 2018. *Hypertension* 2021;78:1719–1726.

39.Ettehad D, Emdin CA, Kiran A, Anderson SG, Callender T, Emberson J, et al. Blood pressure lowering for prevention of cardiovascular disease and death: a systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2016;387:957–967.

40.Bundy JD, Li C, Stuchlik P, Bu X, Kelly TN, Mills KT, et al. Systolic blood pressure reduction and risk of cardiovascular disease and mortality. *JAMA Cardiol* 2017;2:775.

41.Rahimi K, Bidel Z, Nazarzadeh M, Copland E, Canoy D, Wamil M, et al. Age-stratified and blood-pressure-stratified effects of blood-pressure-lowering pharmacotherapy for the prevention of cardiovascular disease and death: an individual participant-level data meta-analysis. *Lancet* 2021;398:1053–1064.

42.Egan BM, Li J, Sutherland SE, Rakotz MK, Wozniak GD. Hypertension control in the United States 2009 to 2018: factors underlying falling control rates during 2015 to 2018 across age- and race-ethnicity groups. *Hypertension* 2021;78:578–587.

43. Zhou B, Carrillo-Larco RM, Danaei G, Riley LM, Paciorek CJ, Stevens GA, et al. Worldwide trends in hypertension prevalence and progress in treatment and control from 1990 to 2019: a pooled analysis of 1201 population-representative studies with 104 million participants. *Lancet* 2021;398:957–980.
44. Lewington S, Clarke R, Qizilbash N, Peto R, Collins R. 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.
45. Rapsomaniki E, Timmis A, George J, Pujades-Rodriguez M, Shah AD, Denaxas S, et al. Blood pressure and incidence of twelve cardiovascular diseases: lifetime risks, healthy life-years lost, and age-specific associations in 1·25 million people. *Lancet* 2014;383:1899–1911.
46. Whelton PK, Einhorn PT, Muntner P, Appel LJ, Cushman WC, Diez Roux AV, et al. Research needs to improve hypertension treatment and control in African Americans. *Hypertension* 2016;68:1066–1072. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.116.07905
47. Whelton SP, McEvoy JW, Shaw L, Psaty BM, Lima JAC, Budoff M, et al. Association of normal systolic blood pressure level with cardiovascular disease in the absence of risk factors. *JAMA Cardiol* 2020;5:1011–1018.
48. Ji H, Niiranen TJ, Rader F, Henglin M, Kim A, Ebinger JE, et al. Sex differences in blood pressure associations with cardiovascular outcomes. *Circulation* 2021;143: 761–763.
49. Power C, Atherton K, Manor O. Co-occurrence of risk factors for cardiovascular disease by social class: 1958 British birth cohort. *J Epidemiol Community Heal* 2008; 62:1030–1035.
50. Roth GA, Mensah GA, Johnson CO, Addolorato G, Ammirati E, Baddour LM, et al. Global burden of cardiovascular diseases and risk factors, 1990–2019. *J Am Coll Cardiol* 2020;76:2982–3021.
51. Yusuf S, Hawken S, Ôunpuu S, Dans T, Avezum A, Lanas F, et al. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. *Lancet* 2004;364:937–952.
52. Berry JD, Dyer A, Cai X, Garside DB, Ning H, Thomas A, et al. Lifetime risks of cardiovascular disease. *N Engl J Med* 2012;366:321–329.

53. Sundström J, Arima H, Woodward M, Jackson R, Karmali K, Lloyd-Jones D, et al. Blood pressure-lowering treatment based on cardiovascular risk: a meta-analysis of individual patient data. *Lancet* 2014;384:591–598.
54. The GBD 2015 Obesity Collaborators, Afshin A, Forouzanfar MH, Reitsma MB, Sur P, Estep K, et al. Health effects of overweight and obesity in 195 countries over 25 years. *N Engl J Med* 2017;377:13–27.
55. Jones DW, Kim JS, Andrew ME, Kim SJ, Hong YP. Body mass index and blood pressure in Korean men and women. *J Hypertens* 1994;12:1433–1437.
56. Doll S, Paccaud F, Bovet P, Burnier M, Wietlisbach V. Body mass index, abdominal adiposity and blood pressure: consistency of their association across developing and developed countries. *Int J Obes* 2002;26:48–57.
57. Hall JE, Do Carmo JM, Da Silva AA, Wang Z, Hall ME. Obesity-induced hypertension: interaction of neurohumoral and renal mechanisms. *Circ Res* 2015;116: 991–1006.
58. Wolk R, Shamsuzzaman ASM, Somers VK. Obesity, sleep apnea, and hypertension. *Hypertension* 2003;42:1067–1074.
59. Neter JE, Stam BE, Kok FJ, Grobbee DE, Geleijnse JM. Influence of weight reduction on blood pressure. *Hypertension* 2003;42:878–884.
60. Blumenthal JA, Hinderliter AL, Smith PJ, Mabe S, Watkins LL, Craighead L, et al. Effects of lifestyle modification on patients with resistant hypertension: results of the TRIUMPH randomized clinical trial. *Circulation* 2021;144:1212–1226.
61. Giugliano D, Scappaticcio L, Longo M, Caruso P, Maiorino MI, Bellastella G, et al. GLP-1 receptor agonists and cardiorenal outcomes in type 2 diabetes: an updated meta-analysis of eight CVOTs. *Cardiovasc Diabetol* 2021;20:189.
62. Zinman B, Wanner C, Lachin JM, Fitchett D, Bluhmki E, Hantel S, et al. Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2015;373: 2117–2128.
63. Jensen MD, Ryan DH, Apovian CM, Ard JD, Comuzzie AG, Donato KA, et al. 2013 AHA/ACC/TOS guideline for the management of overweight and obesity in adults. *Circulation* 2014;129:102–138.
64. Di Lorenzo N, Antoniou SA, Batterham RL, Busetto L, Godoroja D, Iossa A, et al. Clinical practice guidelines of the European Association for Endoscopic Surgery (EAES) on bariatric surgery: update 2020 endorsed by IFSO-EC, EASO and ESPCOP. *Surg Endosc* 2020;34:2332–2358.

- 65.American Diabetes Association. 8. Obesity management for the treatment of type 2 diabetes: standards of medical care in diabetes—2021. *Diabetes Care* 2021;44: S100–S110.
- 66.Yoshino M, Kayser BD, Yoshino J, Stein RI, Reeds D, Eagon JC, et al. Effects of diet versus gastric bypass on metabolic function in diabetes. *N Engl J Med* 2020;383: 721–732.
- 67.Schiavon CA, Bersch-Ferreira AC, Santucci EV, Oliveira JD, Torreglosa CR, Bueno PT, et al. Effects of bariatric surgery in obese patients with hypertension. *Circulation* 2018;137:1132–1142.
- 68.Schiavon CA, Bhatt DL, Ikeoka D, Santucci E V, Santos RN, Damiani LP, et al. Three-year outcomes of bariatric surgery in patients with obesity and hypertension. *Ann Intern Med* 2020;173:685–693.
- 69.Hallersund P, Sjöström L, Olbers T, Lönroth H, Jacobson P, Wallenius V, et al. Gastric bypass surgery is followed by lowered blood pressure and increased diuresis—long term results from the Swedish obese subjects (SOS) study. *PLoS One* 2012;7:e49696.
- 70.Schauer PR, Kashyap SR, Wolski K, Brethauer SA, Kirwan JP, Pothier CE, et al. Bariatric surgery versus intensive medical therapy in obese patients with diabetes. *N Engl J Med* 2012;366:1567–1576.
- 71.Schauer PR, Bhatt DL, Kirwan JP, Wolski K, Aminian A, Brethauer SA, et al. Bariatric surgery versus intensive medical therapy for diabetes—5-year outcomes. *N Engl J Med* 2017;376:641–651.
- 72.Piché ME, Tchernof A, Després JP. Obesity phenotypes, diabetes, and cardiovascular diseases. *Circ Res* 2020;126:1477–1500.
- 73.Pareek M, Bhatt DL, Schiavon CA, Schauer PR. Metabolic surgery for hypertension in patients with obesity. *Circ Res* 2019;124:1009–1024.
- 74.Seravalle G, Colombo M, Perego P, Giardini V, Volpe M, Dell’Oro R, et al. Long-term sympathoinhibitory effects of surgically induced weight loss in severe obese patients. *Hypertension* 2014;64:431–437.
- 75.Ahmed AR, Rickards G, Coniglio D, Xia Y, Johnson J, Boss T, et al. Laparoscopic Roux-en-Y gastric bypass and its early effect on blood pressure. *Obes Surg* 2009; 19:845–849.

- 76.Adams ST, Salhab M, Hussain ZI, Miller G V, Leveson SH. Obesity-related hypertension and its remission following gastric bypass surgery - a review of the mechanisms and predictive factors. *Blood Press* 2013;22:131–137.
- 77.Zhou X, Yu J, Li L, Gloy VL, Nordmann A, Tiboni M, et al. Effects of bariatric surgery on mortality, cardiovascular events, and cancer outcomes in obese patients: systematic review and meta-analysis. *Obes Surg* 2016;26:2590–2601.
- 78.Cardoso L, Rodrigues D, Gomes L, Carrilho F. Short- and long-term mortality after bariatric surgery: a systematic review and meta-analysis. *Diabetes Obes Metab* 2017; 19:1223–1232.
- 79.Nathan DM, Bayless M, Cleary P, Genuth S, Gubitosi-Klug R, Lachin JM, et al. Diabetes control and complications trial/epidemiology of diabetes interventions and complications study at 30 years: advances and contributions. *Diabetes* 2013; 62:3976–3986.
- 80.Tsimihodimos V, Gonzalez-Villalpando C, Meigs JB, Ferrannini E. Hypertension and diabetes mellitus. *Hypertension* 2018;71:422–428. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.117.10546
- 81.Wijkman M, Länne T, Engvall J, Lindström T, Östgren CJ, Nystrom FH. Masked nocturnal hypertension—a novel marker of risk in type 2 diabetes. *Diabetologia* 2009; 52:1258–1264.
- 82.Nakano S, Fukuda M, Hotta F, Ito T, Ishii T, Kitazawa M, et al. Reversed circadian blood pressure rhythm is associated with occurrences of both fatal and nonfatal vascular events in NIDDM subjects. *Diabetes* 1998;47:1501–1506.
- 83.Lemmer B, Oster H. The role of circadian rhythms in the hypertension of diabetes mellitus and the metabolic syndrome. *Curr Hypertens Rep* 2018;20:43.
- 84.Brunström M, Carlberg B. Effect of antihypertensive treatment at different blood pressure levels in patients with diabetes mellitus: systematic review and meta-analyses. *BMJ* 2016;352:i717.
- 85.Thomopoulos C, Parati G, Zanchetti A. Effects of blood-pressure-lowering treatment on outcome incidence in hypertension: 10—should blood pressure management differ in hypertensive patients with and without diabetes mellitus? Overview and meta-analyses of randomized trials. *J Hypertens* 2017;33:922–944.

86. Emdin CA, Rahimi K, Neal B, Callender T, Perkovic V, Patel A. Blood pressure lowering in type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2015;313: 603–615.
87. Nazarzadeh M, Bidel Z, Canoy D, Copland E, Wamil M, Majert J, et al. Blood pressure lowering and risk of new-onset type 2 diabetes: an individual participant data meta-analysis. *Lancet* 2021;398:1803–1810.
88. Cosentino F, Grant PJ, Aboyans V, Bailey CJ, Ceriello A, Delgado V, et al. 2019 ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD. *Eur Heart J* 2020;41:255–323.
89. ADVANCE Collaborative Group, MacMahon S, Chalmers J, Neal B, Woodward M, Billot L, et al. Effects of a fixed combination of perindopril and indapamide on macrovascular and microvascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus (the ADVANCE trial): a randomised controlled trial. *Lancet* 2007;370:829–840.
90. Zoungas S, Chalmers J, Neal B, Billot L, Li Q, Hirakawa Y, et al. Follow-up of blood-pressure lowering and glucose control in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2014;371: 1392–1406.
91. Oxlund CS, Henriksen JE, Tarnow L, Schousboe K, Gram J, Jacobsen IA. Low dose spironolactone reduces blood pressure in patients with resistant hypertension and type 2 diabetes mellitus. *J Hypertens* 2013;31:2094–2102.
92. Takahashi S, Katada J, Daida H, Kitamura F, Yokoyama K. Effects of mineralocorticoid receptor antagonists in patients with hypertension and diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis. *J Hum Hypertens* 2016;30:534–542.
93. Bakris GL, Agarwal R, Anker SD, Pitt B, Ruilope LM, Rossing P, et al. Effect of finerenone on chronic kidney disease outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2020; 383:2219–2229.
94. Pitt B, Filippatos G, Agarwal R, Anker SD, Bakris GL, Rossing P, et al. Cardiovascular events with finerenone in kidney disease and type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2021; 385:2252–2263.
95. Agarwal R, Filippatos G, Pitt B, Anker SD, Rossing P, Joseph A, et al. Cardiovascular and kidney outcomes with finerenone in patients with type 2 diabetes and chronic kidney disease: the FIDELITY pooled analysis. *Eur Heart J* 2022;43:474–484.

96. Agarwal R, Joseph A, Anker SD, Filippatos G, Rossing P, Ruilope LM, et al. Hyperkalemia risk with finerenone: results from the FIDELIO-DKD trial. *J Am Soc Nephrol* 2022;33:225–237.
97. Messerli FH, Suter T, Bangalore S. What ever happened to cardioprotection with β -blockers? *Mayo Clin Proc* 2018;93:401–403.
98. Bakris GL, Fonseca V, Katholi RE, McGill JB, Messerli FH, Phillips RA, et al. Metabolic effects of carvedilol vs metoprolol in patients with type 2 diabetes mellitus and hypertension. *JAMA* 2004;292:2227–2236.
99. Ayers K, Byrne LM, DeMatteo A, Brown NJ. Differential effects of nebivolol and metoprolol on insulin sensitivity and plasminogen activator inhibitor in the metabolic syndrome. *Hypertension* 2012;59:893–898.
100. Tsujimoto T, Sugiyama T, Shapiro MF, Noda M, Kajio H. Risk of cardiovascular events in patients with diabetes mellitus on β -blockers. *Hypertension* 2017;70: 103–110.
101. Tsujimoto T, Kajio H, Shapiro MF, Sugiyama T. Risk of all-cause mortality in diabetic patients taking β -blockers. *Mayo Clin Proc* 2018;93:409–418.
102. Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K, Kristensen P, Mann JFE, Nauck MA, et al. Liraglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2016;375: 311–322.
103. Zhao D, Liu H, Dong P. Liraglutide reduces systolic blood pressure in patients with type 2 diabetes mellitus: a meta-analysis of randomized trials. *Clin Exp Hypertens* 2020;42:393–400.
104. Zhao X, Huang K, Zheng M, Duan J. Effect of liraglutide on blood pressure: a meta-analysis of liraglutide randomized controlled trials. *BMC Endocr Disord* 2019;19:4.
105. Kario K, Okada K, Kato M, Nishizawa M, Yoshida T, Asano T, et al. Twenty-four-hour blood pressure-lowering effect of a sodium-glucose cotransporter 2 inhibitor in patients with diabetes and uncontrolled nocturnal hypertension. *Circulation* 2019;139:2089–2097.
106. Goud A, Zhong J, Peters M, Brook RD, Rajagopalan S. GLP-1 agonists and blood pressure: a review of the evidence. *Curr Hypertens Rep* 2016;18:16.
107. Kario K, Ferdinand KC, Vongpatanasin W. Are SGLT2 inhibitors new hypertension drugs? *Circulation* 2021;143:1750–1753.

- 108.Wanner C, Lachin JM, Inzucchi SE, Fitchett D, Mattheus M, George J, et al. Empagliflozin and clinical outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus, established cardiovascular disease, and chronic kidney disease. *Circulation* 2018; 137:119–129.
- 109.Packer M, Butler J, Zannad F, Pocock SJ, Filippatos G, Ferreira JP, et al. Empagliflozin and major renal outcomes in heart failure. *N Engl J Med* 2021;385:1531–1533.
- 110.Anker SD, Butler J, Filippatos G, Ferreira JP, Bocchi E, Böhm M, et al. Empagliflozin in heart failure with a preserved ejection fraction. *N Engl J Med* 2021;385:1451–1461.
- 111.Perkovic V, Jardine MJ, Neal B, Bompoint S, Heerspink HJL, Charytan DM, et al. Canagliflozin and renal outcomes in type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med* 2019;380:2295–2306.
- 112.Neal B, Perkovic V, Mahaffey KW, de Zeeuw D, Fulcher G, Erondy N, et al. Canagliflozin and cardiovascular and renal events in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2017;377:644–657.
- 113.Tikkanen I, Narko K, Zeller C, Green A, Salsali A, Broedl UC, et al. Empagliflozin reduces blood pressure in patients with type 2 diabetes and hypertension. *Diabetes Care* 2015;38:420–428.
- 114.Böhm M, Fitchett D, Ofstad AP, Brueckmann M, Kaspers S, George JT, et al. Heart failure and renal outcomes according to baseline and achieved blood pressure in patients with type 2 diabetes: results from EMPA-REG OUTCOME. *J Hypertens* 2020;38:1829–1840.
- 115.Serenelli M, Böhm M, Inzucchi SE, Køber L, Kosiborod MN, Martinez FA, et al. Effect of dapagliflozin according to baseline systolic blood pressure in the Dapagliflozin and Prevention of Adverse Outcomes in Heart Failure trial (DAPA-HF). *Eur Heart J* 2020;41:3402–3418.
- 116.Böhm M, Anker SD, Butler J, Filippatos G, Ferreira JP, Pocock SJ, et al. Empagliflozin improves cardiovascular and renal outcomes in heart failure irrespective of systolic blood pressure. *J Am Coll Cardiol* 2021;78:1337–1348.
- 117.Ye N, Jardine MJ, Oshima M, Hockham C, Heerspink HJL, Agarwal R, et al. Blood pressure effects of canagliflozin and clinical outcomes in type 2 diabetes and chronic kidney disease. *Circulation* 2021;143:1735–1749.

- 118.Striepe K, Jumar A, Ott C, Karg MV, Schneider MP, Kannenkeril D, et al. Effects of the selective sodium-glucose cotransporter 2 inhibitor empagliflozin on vascular function and central hemodynamics in patients with type 2 diabetes mellitus. *Circulation* 2017;136:1167–1169.
- 119.Schlaich M, Straznicky N, Lambert E, Lambert G. Metabolic syndrome: a sympathetic disease? *Lancet Diabetes Endocrinol* 2015;3:148–157.
- 120.Huggett RJ, Scott EM, Gilbey SG, Stoker JB, Mackintosh AF, Mary DASG. Impact of type 2 diabetes mellitus on sympathetic neural mechanisms in hypertension. *Circulation* 2003;108:3097–3101.
- 121.Mahfoud F, Schlaich M, Kindermann I, Ukena C, Cremers B, Brandt MC, et al. Effect of renal sympathetic denervation on glucose metabolism in patients with resistant hypertension: a pilot study. *Circulation* 2011;123:1940–1946.
- 122.Ott C, Schmid A, Mahfoud F, Akarca E, Kistner I, Ditting T, et al. Secretory capacity of pancreatic beta-cells is enhanced 6 months after renal denervation in hypertensive patients. *J Am Coll Cardiol* 2018;72:3372–3374.
- 123.Witkowski A, Prejbisz A, Florcza EE, Kądziała J, Śliwiński P, Bieleń P, et al. Effects of renal sympathetic denervation on blood pressure, sleep apnea course, and glycemic control in patients with resistant hypertension and sleep apnea. *Hypertension* 2011; 58:559–565.
- 124.Verloop WL, Spiering W, Vink EE, Beeftink MMA, Blankestijn PJ, Doevendans PA, et al. Denervation of the renal arteries in metabolic syndrome. *Hypertension* 2015; 65:751–757.
- 125.Tsioufis C, Dimitriadis K, Kasiakogias A, Kalos T, Liatakis I, Koutra E, et al. Effects of multielectrode renal denervation on elevated sympathetic nerve activity and insulin resistance in metabolic syndrome. *J Hypertens* 2017;35:1100–1108.
126. Jafar TH, Stark PC, Schmid CH, Landa M, Maschio G, de Jong PE, et al. Progression of chronic kidney disease: the role of blood pressure control, proteinuria, and angiotensin-converting enzyme inhibition: a patient-level meta-analysis. *Ann Intern Med* 2003;139:244–252.
127. Muiesan ML, Ambrosioni E, Costa FV, Leonetti G, Pessina AC, Salvetti M, et al. Sex differences in hypertension-related renal and cardiovascular diseases in Italy. *J Hypertens* 2012;30:2378–2386.

128. Drawz PE, Alper AB, Anderson AH, Brecklin CS, Charleston J, Chen J, et al. Masked hypertension and elevated nighttime blood pressure in CKD: prevalence and association with target organ damage. *Clin J Am Soc Nephrol* 2016;11:642–652.
129. Cheung AK, Chang TI, Cushman WC, Furth SL, Hou FF, Ix JH, et al. KDIGO 2021 Clinical practice guideline for the management of blood pressure in chronic kidney disease. *Kidney Int* 2021;99:S1–S87.
130. Zannad F, Rossignol P. Cardiorenal syndrome revisited. *Circulation* 2018;138: 929–944.
131. Lv J, Ehteshami P, Sarnak MJ, Tighiouart H, Jun M, Ninomiya T, et al. Effects of intensive blood pressure lowering on the progression of chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis. *Can Med Assoc J* 2013;185:949–957.
132. Lambert T, Gammer V, Nahler A, Blessberger H, Kammler J, Grund M, et al. Individual-patient visit-by-visit office and ambulatory blood pressure measurements over 24 months in patients undergoing renal denervation for hypertension. *Int J Cardiol* 2015;181:96–101.
133. The SPRINT Research Group, Lewis CE, Fine LJ, Beddhu S, Cheung AK, Cushman WC, et al. Final report of a trial of intensive versus standard blood-pressure control. *N Engl J Med* 2021;384:1921–1930.
134. Cheung AK, Rahman M, Reboussin DM, Craven TE, Greene T, Kimmel PL, et al. Effects of intensive BP control in CKD. *J Am Soc Nephrol* 2017;28:2812–2823.
135. McMahon EJ, Bauer JD, Hawley CM, Isbel NM, Stowasser M, Johnson DW, et al. A randomized trial of dietary sodium restriction in CKD. *J Am Soc Nephrol* 2013; 24:2096–2103.
136. Agarwal R, Sinha AD, Cramer AE, Balmes-Fenwick M, Dickinson JH, Ouyang F, et al. Chlorthalidone for hypertension in advanced chronic kidney disease. *N Engl J Med* 2021;385:2507–2519.
137. Williams B, Mancia G, Spiering W, Agabiti Rosei E, Azizi M, Burnier M, et al. 2018 ESC/ESH guidelines for the management of arterial hypertension. *Eur Heart J* 2018; 39:3021–3104.
138. Sarafidis PA, Persu A, Agarwal R, Burnier M, de Leeuw P, Ferro CJ, et al. 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.

139. Agarwal R, Sinha AD. Cardiovascular protection with antihypertensive drugs in dialysis patients. *Hypertension* 2009;53:860–866.

140. Heerspink HJL, Ninomiya T, Zoungas S, de Zeeuw D, Grobbee DE, Jardine MJ, et al. Effect of lowering blood pressure on cardiovascular events and mortality in patients on dialysis: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *Lancet* 2009;373:1009–1015.

141. Heerspink HJL, Stefánsson BV, Correa-Rotter R, Chertow GM, Greene T, Hou FF, et al. Dapagliflozin in patients with chronic kidney disease. *N Engl J Med* 2020;383: 1436–1446.

142. Mauriello A, Rovella V, Anemona L, Servadei F, Giannini E, Bove P, et al. Increased sympathetic renal innervation in hemodialysis patients is the anatomical substrate of sympathetic hyperactivity in end-stage renal disease. *J Am Heart Assoc* 2015;4: e002426.

143. Campese VM, Kogosov E, Koss M. Renal afferent denervation prevents the progression of renal disease in the renal ablation model of chronic renal failure in the rat. *Am J Kidney Dis* 1995;26:861–865.

144. Ott C, Mahfoud F, Mancía G, Narkiewicz K, Ruilope LM, Fahy M, et al. Renal denervation in patients with versus without chronic kidney disease: results from the Global SYMPPLICITY Registry with follow-up data of 3 years. *Nephrol Dial Transplant* 2022;37:304–310.

145. Hering D, Mahfoud F, Walton AS, Krum H, Lambert GW, Lambert EA, et al. Renal denervation in moderate to severe CKD. *J Am Soc Nephrol* 2012;23:1250–1257.

146. Ott C, Schmid A, Ditting T, Veelken R, Uder M, Schmieder RE. Effects of renal denervation on blood pressure in hypertensive patients with end-stage renal disease: a single centre experience. *Clin Exp Nephrol* 2019;23:749–755.

147. Crisafulli E, Costi S, Luppi F, Cirelli G, Cilione C, Coletti O, et al. Role of comorbidities in a cohort of patients with COPD undergoing pulmonary rehabilitation. *Thorax* 2008;63:487–492.

148. Feary JR, Rodrigues LC, Smith CJ, Hubbard RB, Gibson JE. Prevalence of major comorbidities in subjects with COPD and incidence of myocardial

infarction and stroke: a comprehensive analysis using data from primary care. *Thorax* 2010;65: 956–962.

149. Loth DW, Brusselle GG, Lahousse L, Hofman A, Leufkens HGM, Stricker BH. β -Adrenoceptor blockers and pulmonary function in the general population: the Rotterdam Study. *Br J Clin Pharmacol* 2014;77:190–200.

150. Morales DR, Jackson C, Lipworth BJ, Donnan PT, Guthrie B. Adverse respiratory effect of acute β -blocker exposure in asthma. *Chest* 2014;145:779–786.

151. Coiro S, Girerd N, Rossignol P, Ferreira JP, Maggioni A, Pitt B, et al. Association of beta-blocker treatment with mortality following myocardial infarction in patients with chronic obstructive pulmonary disease and heart failure or left ventricular dysfunction: a propensity matched-cohort analysis from the high-risk myocardi. *Eur J Heart Fail* 2017;19:271–279.

152. Yusuf S, Hawken S, Ôunpuu S, Dans T, Avezum A, Lanas F, et al. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. *Lancet* 2004;364:937–952.

153. Ettehad D, Emdin CA, Kiran A, Anderson SG, Callender T, Emberson J, et al. Blood pressure lowering for prevention of cardiovascular disease and death: a systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2016;387:957–967.

154. Andersson B, She L, Tan R-S, Jeemon P, Mokrzycki K, Siepe M, et al. The association between blood pressure and long-term outcomes of patients with ischaemic cardiomyopathy with and without surgical revascularization: an analysis of the STICH trial. *Eur Heart J* 2018;39:3464–3471.

155. 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.

156. Law MR, Morris JK, 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.

157. Pfeffer MA, Braunwald E, Moyé LA, Basta L, Brown EJ, Cuddy TE, et al. Effect of captopril on mortality and morbidity in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. *N Engl J Med* 1992;327:669–677.

- 158.Køber L, Torp-Pedersen C, Carlsen JE, Bagger H, Eliassen P, Lyngborg K, et al. A clinical trial of the angiotensin-converting-enzyme inhibitor trandolapril in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. *N Engl J Med* 1995; 333:1670–1676.
- 159.GISSI-3: effects of lisinopril and transdermal glyceryl trinitrate singly and together on 6-week mortality and ventricular function after acute myocardial infarction. Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto Miocardico. *Lancet* 1994;343:1115–1122.
- 160.Ferrari R, Fox K. Insight into the mode of action of ACE inhibition in coronary artery disease. *Drugs* 2009;69:265–277.
- 161.Pfeffer MA, McMurray JJV, Velazquez EJ, Rouleau JL, Køber L, Maggioni AP, et al. Valsartan, captopril, or both in myocardial infarction complicated by heart failure, left ventricular dysfunction, or both. *N Engl J Med* 2003;349:1893–1906.
- 162.Teo KK, Pogue J, Dyal L, Copland I, Health P, Sciences HHH, et al. Telmisartan, ramipril, or both in patients at high risk for vascular events. *N Engl J Med* 2008;358: 1547–1559.
- 163.Dahlöf B, Sever PS, Poulter NR, Wedel H, Beevers DG, Caulfield M, et al. Prevention of cardiovascular events with an antihypertensive regimen of amlodipine adding perindopril as required versus atenolol adding bendroflumethiazide as required, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Blood Pressure Lowering Arm (ASCOT-BPLA): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet* 2005;366:895–906.
- 164.Montalescot G, Drexler H, Gallo R, Pearson T, Thoenes M, Bhatt DL. Effect of irbesartan and enalapril in non-ST elevation acute coronary syndrome: results of the randomized, double-blind ARCHIPELAGO study. *Eur Heart J* 2009;30:2733–2741.
- 165.Ceconi C, Fox K, Remme WJ, Simoons ML, Bertrand M, Parrinello G, et al. ACE Inhibition with perindopril and endothelial function. Results of a substudy of the EUROPA study: PERTINENT. *Cardiovasc Res* 2007;73:237–246.
- 166.Levy D, Larson MG, Vasan RS, Kannel WB, Ho KK. The progression from hypertension to congestive heart failure. *JAMA* 1996;275:1557–1562.
- 167.Weber T, Chirinos JA. Pulsatile arterial haemodynamics in heart failure. *Eur Heart J* 2018;39:3847–3854.

168.Drazner MH. The progression of hypertensive heart disease. *Circulation* 2011;123: 327–334.

169.Redfield MM. Heart failure with preserved ejection fraction. *N Engl J Med* 2016;375: 1868–1877.

170.Thomopoulos C, Parati G, Zanchetti A. Effects of blood pressure lowering on outcome incidence in hypertension. 1. Overview, meta-analyses and meta regression analyses of randomized trials. *J Hypertens* 2015;33:195–211.

171.Vaduganathan M, Pareek M, Kristensen AMD, Biering-Sørensen T, Byrne C, Almarzooq Z, et al. Prevention of heart failure events with intensive versus standard blood pressure lowering across the spectrum of kidney function and albuminuria: a SPRINT substudy. *Eur J Heart Fail* 2021;23:384–392.

172.Thomopoulos C, Parati G, Zanchetti A. Effects of blood pressure-lowering treatment. 6. Prevention of heart failure and new-onset heart failure— meta-analyses of randomized trials. *J Hypertens* 2016;34:373–384.

173.Filippatos G, Anker SD, Agarwal R, Ruilope LM, Rossing P, Bakris GL, et al. Finerenone reduces risk of incident heart failure in patients with chronic kidney disease and type 2 diabetes: analyses from the FIGARO-DKD trial. *Circulation* 2022; 145:437–447.

174.Bangalore S, Wild D, Parkar S, Kucin M, Messerli FH. Beta-blockers for primary prevention of heart failure in patients with hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2008;52: 1062–1072.

175.ALLHAT Collaborative Research Group. Major cardiovascular events in hypertensive patients randomized to doxazosin vs chlorthalidone: The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). ALLHAT Collaborative Research Group. *JAMA* 2000;283:1967–1975.

176.Fagard RH, Celis H, Thijs L, Wouters S. Regression of left ventricular mass by antihypertensive treatment. *Hypertension* 2009;54:1084–1091.

177.Schmieder RE, Wagner F, Mayr M, Delles C, Ott C, Keicher C, et al. The effect of sacubitril/valsartan compared to olmesartan on cardiovascular remodelling in subjects with essential hypertension: the results of a randomized, double-blind, active- controlled study. *Eur Heart J* 2017;38:3308–3317.

- 178.Chua SK, Lai WT, Chen LC, Hung HF. The antihypertensive effects and safety of LCZ696 in patients with hypertension: a systemic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Clin Med* 2021;10:2824.
- 179.McDonagh TA, Metra M, Adamo M, Gardner RS, Baumbach A, Böhm M, et al. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J* 2021;42:3599–3726.
- 180.McMurray JJV, 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;371:993–1004.
- 181.Cohn JN, Pfeffer MA, Rouleau J, Sharpe N, Swedberg K, Straub M, et al. Adverse mortality effect of central sympathetic inhibition with sustained-release moxonidine in patients with heart failure (MOXCON). *Eur J Heart Fail* 2003;5:659–667.
- 182.Hummel SL, Seymour EM, Brook RD, Sheth SS, Ghosh E, Zhu S, et al. Low-sodium DASH diet improves diastolic function and ventricular–arterial coupling in hypertensive heart failure with preserved ejection fraction. *Circ Heart Fail* 2013;6: 1165–1171.
- 183.Rossignol P, Hernandez AF, Solomon SD, Zannad F. Heart failure drug treatment. *Lancet* 2019;393:1034–1044.
- 184.Solomon SD, Janardhanan R, Verma A, Bourgoun M, Daley WL, Purkayastha D, et al. Effect of angiotensin receptor blockade and antihypertensive drugs on diastolic function in patients with hypertension and diastolic dysfunction: a randomised trial. *Lancet* 2007;369:2079–2087.
- 185.Aronow WS, Ahn C, Kronzon I. Effect of propranolol versus no propranolol on total mortality plus nonfatal myocardial infarction in older patients with prior myocardial infarction, congestive heart failure, and left ventricular ejection fraction $\geq 40\%$ treated with diuretics plus angiot. *Am J Cardiol* 1997;80:207–209.
186. Yusuf S, Pfeffer MA, Swedberg K, Granger CB, Held P, McMurray JJ, et al. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and preserved left-ventricular ejection fraction: the CHARM-preserved trial. *Lancet* 2003;362:777–781.
- 187.Jackson AM, Jhund PS, Anand IS, Düngen HD, Lam CSP, Lefkowitz MP, et al. Sacubitril–valsartan as a treatment for apparent resistant hypertension in patients with heart failure and preserved ejection fraction. *Eur Heart J* 2021;42:3741–3752.

188. Pitt B, Pfeffer MA, Assmann SF, Boineau R, Anand IS, Claggett B, et al. Spironolactone for heart failure with preserved ejection fraction. *N Engl J Med* 2014;370:1383–1392.
189. Heidenreich PA, Bozkurt B, Aguilar D, Allen LA, Byun JJ, Colvin MM, et al. 2022 AHA/ACC/HFSA Guideline for the Management of Heart Failure: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2022;79:e263–e421.
190. Grassi G, Quarti-Trevano F, Esler MD. Sympathetic activation in congestive heart failure: an updated overview. *Heart Fail Rev* 2021;26:173–182.
191. Davies JE, Manisty CH, Petraco R, Barron AJ, Unsworth B, Mayet J, et al. First-in-man safety evaluation of renal denervation for chronic systolic heart failure: primary outcome from REACH-Pilot study. *Int J Cardiol* 2013;162:189–192.
192. Almeida MdS, Gonçalves P dA, Branco P, Mesquita J, Carvalho MS, Dores H, et al. Impact of renal sympathetic denervation on left ventricular structure and function at 1-year follow-up. *PLoS One* 2016;11:e0149855.
193. Feigin VL, Norrving B, Mensah GA. Global burden of stroke. *Circ Res* 2017;120: 439–448.
194. O'Donnell MJ, Xavier D, Liu L, Zhang H, Chin SL, Rao-Melacini P, et al. Risk factors for ischaemic and intracerebral hemorrhagic stroke in 22 countries (the INTERSTROKE study): a case-control study. *Lancet* 2010;376:112–123.
195. Böhm M, Schumacher H, Teo KK, Lonn EM, Lauder L, Mancía G, et al. Cardiovascular outcomes in patients at high cardiovascular risk with previous myocardial infarction or stroke. *J Hypertens* 2021;39:1602–1610.
196. The SPS3 Study Group, Benavente OR, Coffey CS, Conwit R, Hart RG, McClure LA, et al. Blood-pressure targets in patients with recent lacunar stroke: the SPS3 randomised trial. *Lancet* 2013;382:507–515.
197. Arima H, Chalmers J, Woodward M, Anderson C, Rodgers A, Davis S, et al. Lower target blood pressures are safe and effective for the prevention of recurrent stroke: the PROGRESS trial. *J Hypertens* 2006;24:1201–1208.
198. Park CS, Park JB, Kim Y, Yoon YE, Lee SP, Kim HK, et al. Left ventricular geometry determines prognosis and reverse J-shaped relation between blood

pressure and mortality in ischemic stroke patients. *JACC Cardiovasc Imaging* 2018;11:373–382.

199.Collier DJ, Poulter NR, Dahlöf B, Sever PS, Wedel H, Buch J, et al. Impact of amlodipine-based therapy among older and younger patients in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial–Blood Pressure Lowering Arm (ASCOT-BPLA). *J Hypertens* 2011;29:583–591.

200.Wang WT, You LK, Chiang CE, Sung SH, Chuang SY, Cheng HM, et al. Comparative effectiveness of blood pressure-lowering drugs in patients who have already suffered from stroke. *Medicine (Baltimore)* 2016;95:e3302.

201.Powers WJ, Rabinstein AA, Ackerson T, Adeoye OM, Bambakidis NC, Becker K, et al. Guidelines for the early management of patients with acute ischemic stroke: 2019 update to the 2018 guidelines for the early management of acute ischemic stroke: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke. *Stroke* 2019;50:E344–E418.

202.Walker KA, Sharrett AR, Wu A, Schneider ALC, Albert M, Lutsey PL, et al. Association of midlife to late-life blood pressure patterns with incident dementia. *JAMA* 2019;322:535–545.

203.Waldstein SR, Giggey PP, Thayer JF, Zonderman AB. Nonlinear relations of blood pressure to cognitive function. *Hypertension* 2005;45:374–379.

204.Kilander L, Nyman H, Boberg M, Hansson L, Lithell H. Hypertension is related to cognitive impairment. *Hypertension* 1998;31:780–786.

205.Iadecola C, Gottesman RF. Neurovascular and cognitive dysfunction in hypertension. *Circ Res* 2019;124:1025–1044.

206.Williamson JD, Pajewski NM, Auchus AP, Bryan RN, Chelune G, Cheung AK, et al. Effect of intensive vs standard blood pressure control on probable dementia. *JAMA* 2019;321:553–561.

207.Forette F, Seux ML, Staessen JA, Thijs L, Babarskiene MR, Babeanu S, et al. The prevention of dementia with antihypertensive treatment: new evidence from the Systolic Hypertension in Europe (syst-eur) study. *Arch Intern Med* 2002;162: 2046–2052.

208.Tzourio C, Anderson C, Chapman N, Woodward M, Neal B, MacMahon S, et al. Effects of blood pressure lowering with perindopril and indapamide therapy on dementia and cognitive decline in patients with cerebrovascular disease. *Arch Intern Med* 2003;163:1069–1075.

209.van Middelaar T, van Vught LA, van Charante EPM, Eurelings LSM, Ligthart SA, van Dalen JW, et al. Lower dementia risk with different classes of

antihypertensive medication in older patients. *J Hypertens* 2017;35:2095–2101.

210.Sharashova E, Wilsgaard T, Ball J, Morseth B, Gerdtts E, Hopstock LA, et al. Long-term blood pressure trajectories and incident atrial fibrillation in women and men: the Tromsø Study. *Eur Heart J* 2020;41:1554–1562.

211.Wachtell K, Lehto M, Gerdtts E, Olsen MH, Horneftam B, Dahlöf B, et al. Angiotensin II receptor blockade reduces new-onset atrial fibrillation and subsequent stroke compared to atenolol. *J Am Coll Cardiol* 2005;45:712–719.

212.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). *Eur Heart J* 2021;42:373–498.

213.Kim D, Yang PS, Kim TH, Jang E, Shin H, Kim HY, et al. Ideal blood pressure in patients with atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 2018;72:1233–1245.

214.Kim T-H, Yang P-S, Yu HT, Jang E, Shin H, Kim HY, et al. Effect of hypertension duration and blood pressure level on ischaemic stroke risk in atrial fibrillation: nationwide data covering the entire Korean population. *Eur Heart J* 2019;40:809–819.

215.Voskoboinik A, Kalman JM, De Silva A, Nicholls T, Costello B, Nanayakkara S, et al. Alcohol abstinence in drinkers with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2020;382:20–28.

216.Schmieder RE, Kjeldsen SE, Julius S, McInnes GT, Zanchetti A, Hua TA. Reduced incidence of new-onset atrial fibrillation with angiotensin II receptor blockade: the VALUE trial. *J Hypertens* 2008;26:403–411.

217.Schaer BA, Schneider C, Jick SS, Conen D, Osswald S, Meier CR. Risk for incident atrial fibrillation in patients who receive antihypertensive drugs: a nested case- control study. *Ann Intern Med* 2010;152:78–84.

218.Reil JC, Tauchnitz M, Tian Q, Hohl M, Linz D, Oberhofer M, et al. Hyperaldosteronism induces left atrial systolic and diastolic dysfunction. *Am J Physiol Circ Physiol* 2016;311:H1014–H1023.

219.Shantsila E, Shahid F, Sun Y, Deeks J, Calvert M, Fisher JP, et al. Spironolactone in atrial fibrillation with preserved cardiac fraction: the IMPRESS-AF trial. *J Am Heart Assoc* 2020;9:e016239.

220.Castellá M, Kotecha D, van Laar C, Wintgens L, Castillo Y, Kelder J, et al. Thoracoscopic vs. Catheter ablation for atrial fibrillation: long-term follow-up of the FAST randomized trial. *Europace* 2019;21:746–753.

221.Pokushalov E, Romanov A, Corbucci G, Artyomenko S, Baranova V, Turov A, et al. A randomized comparison of pulmonary vein isolation with versus without concomitant renal artery denervation in patients with refractory symptomatic atrial fibrillation and resistant hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2012;60:1163–1170.

222.Steinberg JS, Shabanov V, Ponomarev D, Losik D, Ivanickiy E, Kropotkin E, et al. Effect of renal denervation and catheter ablation vs catheter ablation alone on atrial fibrillation recurrence among patients with paroxysmal atrial fibrillation and hypertension: the ERADICATE-AF randomized clinical trial. *JAMA* 2020;323:248–255.

223.Ukena C, Becker N, Pavlicek V, Millenaar D, Ewen S, Linz D, et al. Catheter-based renal denervation as adjunct to pulmonary vein isolation for treatment of atrial fibrillation. *J Hypertens* 2020;38:783–790.

224.Lindman BR, Otto CM. Time to treat hypertension in patients with aortic stenosis. *Circulation* 2013;128:1281–1283.

225.Rieck ÅE, Cramariuc D, Boman K, Gohlke-Bärwolf C, Staal EM, Lønnebakken MT, et al. Hypertension in aortic stenosis. *Hypertension* 2012;60:90–97.

226.Mancusi C, de Simone G, Brguljan Hitij J, Sudano I, Mahfoud F, Parati G, et al. Management of patients with combined arterial hypertension and aortic valve stenosis: a consensus document from the Council on Hypertension and Council on Valvular Heart Disease of the European Society of Cardiology, the European Association of Cardiovasc. *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother* 2021;7:242–250.

227.Bang CN, Greve AM, Køber L, Rossebø AB, Ray S, Boman K, et al. Renin–angiotensin system inhibition is not associated with increased sudden cardiac death, cardiovascular mortality or all-cause mortality in patients with aortic stenosis. *Int J Cardiol* 2014;175:492–498.

228.Chockalingam A, Venkatesan S, Subramaniam T, Jagannathan V, Elangovan S, Alagesan R, et al. Safety and efficacy of angiotensin-converting enzyme inhibitors in symptomatic severe aortic stenosis: symptomatic cardiac obstruction–pilot study of enalapril in aortic stenosis (SCOPE-AS). *Am Heart J* 2004;147:E19.

229.Bull S, Loudon M, Francis JM, Joseph J, Gerry S, Karamitsos TD, et al. A prospective, double-blind, randomized controlled trial of the angiotensin-converting enzyme inhibitor Ramipril In Aortic Stenosis (RIAS trial). *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2015; 16:834–841.

230.Rossi A, Temporelli PL, Ciccoira M, Gaibazzi N, Cioffi G, Nistri S, et al. Beta-blockers can improve survival in medically-treated patients with severe symptomatic aortic stenosis. *Int J Cardiol* 2015;190:15–17.

231.Mancusi C, de Simone G, Brguljan Hitij J, Sudano I, Mahfoud F, Parati G, et al. Management of patients with combined arterial hypertension and aortic valve stenosis: a consensus document from the Council on Hypertension and Council on Valvular Heart Disease of the European Society of Cardiology, the European Association of Cardiovasc. *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother* 2021;7:242–250.

CAPÍTULO 20

MEDIDAS PREVENTIVAS PARA OTIMIZAR A RECUPERAÇÃO DE PACIENTES SUBMETIDOS A CIRURGIAS CARDÍACAS

Samira Uziel

RESUMO

A cirurgia cardíaca é um procedimento complexo que exige cuidados rigorosos no pós-operatório para reduzir complicações e melhorar os desfechos clínicos. As complicações mais frequentes incluem infecções, insuficiência renal aguda, distúrbios hemodinâmicos, complicações respiratórias e eventos tromboembólicos. Para minimizar esses riscos, diversas estratégias devem ser adotadas de forma integrada pela equipe multidisciplinar. Uma abordagem essencial é o planejamento perioperatório, que inclui a estratificação de risco do paciente por meio de escores prognósticos, otimização clínica e controle rigoroso de comorbidades, como diabetes e hipertensão. No intraoperatório, a adoção de técnicas cirúrgicas menos invasivas e a monitorização hemodinâmica avançada são fundamentais para reduzir complicações. No período pós-operatório, a manutenção da estabilidade hemodinâmica e o controle rigoroso da dor são cruciais para prevenir disfunções orgânicas e facilitar a recuperação. A ventilação mecânica deve ser manejada de forma criteriosa, buscando a extubação precoce para reduzir o risco de complicações respiratórias, como pneumonia associada à ventilação mecânica. Além disso, a mobilização precoce é essencial para evitar eventos tromboembólicos e promover a reabilitação cardiovascular. A prevenção de infecções no pós-operatório envolve medidas rigorosas de assepsia, uso racional de antimicrobianos e controle glicêmico estrito. O acompanhamento laboratorial frequente e a vigilância para sinais precoces de sepse permitem intervenções oportunas, reduzindo a morbimortalidade. A reabilitação precoce e o suporte psicológico são igualmente importantes, pois contribuem para a adesão ao tratamento e para a recuperação global do paciente. A educação do paciente e dos familiares quanto aos cuidados domiciliares e aos sinais de alerta para complicações também desempenha um papel essencial na redução de reinternações. Portanto, a prevenção de complicações pós-operatórias em cirurgias cardíacas exige uma abordagem multidisciplinar, baseada na estratificação de risco, no monitoramento contínuo e na implementação de protocolos clínicos baseados em evidências. A adoção dessas estratégias pode melhorar significativamente os desfechos e a qualidade de vida dos pacientes submetidos a esse tipo de procedimento.

Palavras-chave: Cirurgia cardíaca. Cuidados pós-operatórios. Prevenção de doenças. Monitorização fisiológica. Ventilação mecânica

1. INTRODUÇÃO

A Recuperação Aprimorada Após a Cirurgia (ERAS) é uma abordagem multidisciplinar que visa fornecer intervenções e terapias de melhores práticas agrupadas durante todo o encontro perioperatório¹. Um princípio central da ERAS é a adoção de protocolos baseados em evidências, que foram publicados e atualizados em série em diversas especialidades cirúrgicas²⁻⁴. Estudos observacionais baseados em registros revelam que a alta conformidade com esses protocolos reduz o insulto cirúrgico, promove a recuperação e previne complicações pós-operatórias, melhorando assim o valor do atendimento prestado⁵⁻⁸.

Em 2019, a ERAS Cardiac Society publicou sua orientação original, que revisou a literatura e forneceu recomendações sobre elementos de cuidado para pacientes submetidos à cirurgia cardíaca. Nesse período, novos dados clínicos, bem como o reconhecimento de estratégias perioperatórias potenciais adicionais, exigiram uma atualização. A ERAS Cardiac Society, em colaboração com a afiliada ERAS International Society, reuniu um comitê de especialistas para desenvolver uma declaração de consenso para otimizar o cuidado para o paciente cirúrgico cardíaco adulto⁹.

Esta declaração de consenso foi desenvolvida seguindo as *Recommendations from the ERAS Society for Standards for the Development of Enhanced Recovery After Surgery Guidelines* (ERAS Standards) de 2019, que padronizam a formação de um grupo de desenvolvimento de orientação especializada, busca bibliográfica, análise de evidências, formação de declaração e criação do manuscrito. O grupo de desenvolvimento da declaração de consenso, um painel multidisciplinar incluindo cirurgiões cardíacos, anestesiológicos, intensivistas e enfermeiros aliados, foi identificado com base na experiência e conhecimento individual com a ERAS¹⁰.

Em 2021, esse grupo convocou uma reunião inicial e concordou com potenciais elementos de cuidado, derivados de uma combinação de diretrizes anteriores, exemplos substitutos de outras subespecialidades e opinião de especialistas, e divididos em fases de cuidado perioperatório. Esse esforço foi então alinhado com os protocolos de consenso de especialistas da The Society of Thoracic Surgeons (STS) e passou por uma revisão formal pela STS Workforce on Evidence Based Surgery antes do endosso e envio para publicação¹⁰.

Uma série de reuniões virtuais e presenciais foram conduzidas para apresentar e discutir resultados, além de resolver quaisquer controvérsias relacionadas à interpretação das evidências disponíveis. Declarações resumidas e texto acompanhante foram organizados de acordo com as diretrizes anteriores da ERAS. A qualidade das evidências foi avaliada, e as designações foram feitas com base na possibilidade de que pesquisas futuras

são improváveis (alta), prováveis (moderadas) ou muito prováveis (baixas) de exercerem um impacto importante na declaração do efeito da intervenção. Um mínimo de 70% de concordância do comitê foi necessário para o consenso, sendo as declarações resumidas e a qualidade das evidências associadas fornecidas são na Tabela 1.

Tabela 1 – Resumo das declarações e nível de evidência de acordo com o consenso do comitê de especialistas da ERAS Cardiac Society, em colaboração com a ERAS International Society e a Society of Thoracic Surgeons.

Declaração	Nível de Evidência
O envolvimento do paciente é melhorado por meio da incorporação de princípios de tomada de decisão compartilhada.	Baixo
A implementação e a sustentabilidade do programa são facilitadas pelo estabelecimento de uma equipe multidisciplinar, incluindo um coordenador dedicado, como uma extensão da Heart Team.	Moderado
A auditoria de rotina e a avaliação da adesão ao processo perioperatório e dos resultados clínicos são componentes necessários do atendimento perioperatório de alta qualidade.	Moderado
A triagem multifacetada de pacientes e a avaliação de risco melhoram o processo de consentimento informado e permitem um planejamento perioperatório avançado.	Moderado
A pré-reabilitação multicomponente pode ser considerada para otimizar pacientes antes de cirurgia cardíaca não urgente.	Baixo
Limitar o status de zero por onça para líquidos claros (> 2 horas antes da cirurgia) é razoável após a avaliação de potenciais fatores de risco para aspiração.	Baixo
A ecocardiografia transesofágica é recomendada em pacientes com risco moderado ou alto de morbidade ou mortalidade perioperatória.	Moderado
A ventilação mecânica com estratégias de proteção pulmonar está associada à melhora da mecânica e menos complicações pulmonares.	Alto
O papel da ventilação mecânica durante a circulação extracorpórea é incerto.	Moderado
O uso de cateteres de artéria pulmonar em pacientes ou procedimentos de baixo risco acarreta maior	Moderado

Declaração

Nível de Evidência

utilização de recursos de saúde sem melhorar a morbidade ou mortalidade.

O monitoramento do sistema nervoso central pode fornecer uma indicação precoce do risco neurológico, mas estudos adicionais são necessários para identificar estratégias para prevenir e mitigar lesões. Moderado

Foi demonstrado que a avaliação padronizada dos fatores de risco e a profilaxia previnem náuseas e vômitos pós-operatórios. Moderado

A perfusão direcionada pode desempenhar um papel na prevenção de lesões orgânicas associadas à circulação extracorpórea. Baixo

Estratégias estruturadas para facilitar a extubação dentro de 6 horas após a cirurgia demonstraram ser seguras e potencialmente aceleram a recuperação após procedimentos eletivos. Moderado

A extubação intraoperatória altamente seletiva ou pós-operatória imediata pode ser apropriada para pacientes submetidos a cirurgia cardíaca de baixo risco. Baixo

A triagem de rotina e, quando apropriado, o uso de um pacote de tratamento abrangente pode reduzir a incidência e a gravidade da lesão renal aguda pós-operatória. Moderado

A deambulação pós-operatória precoce e os exercícios dos membros superiores são bem tolerados e associados à recuperação acelerada. Moderado

A terapia hemodinâmica e de fluidos direcionada a objetivos pode orientar a ressuscitação perioperatória e prevenir lesões orgânicas pós-operatórias. Moderado

Uma abordagem multimodal reduz a dependência de analgesia baseada em opioides e otimiza o controle da dor perioperatória. Moderado

A analgesia regional da parede torácica pode ser um componente eficaz de uma abordagem multimodal para o tratamento da dor perioperatória. Moderado

A utilização de hemoderivados e os resultados associados são otimizados por meio da implementação de um programa abrangente de gerenciamento de sangue do paciente. Moderado

Declaração

Nível de Evidência

A fibrilação atrial pós-operatória é tratada de forma ideal por meio do uso de uma estratégia de prevenção Moderado multifacetada.

O uso rotineiro de uma ferramenta sistemática de triagem de delírio e estratégias não farmacológicas auxiliam na identificação e prevenção do delírio pós-operatório. Alto

Foi demonstrado que a aplicação combinada de melhores práticas baseadas em evidências previne infecções no local cirúrgico. Alto

2. ESPECIFICAÇÕES DOS ASPECTOS ABORDADOS PELO CONSENSO

Cada tópico abaixo traz informações adicionais sobre as declarações e o nível de evidência avaliados pelo comitê de especialistas a ERAS Cardiac Society, sendo as designações descritas em cada item um indicativo de que pesquisas futuras improvavelmente (alta), provavelmente (moderada) ou muito provavelmente (baixa) são capazes de exercer um impacto importante no efeito da intervenção¹⁰.

3. ASPECTOS GERAIS

3.1 Tomada de decisão compartilhada, envolvimento do paciente e educação

O envolvimento dos pacientes e de sua rede social é um componente importante do cuidado perioperatório, tanto para promover a educação quanto para estabelecer expectativas realistas. Embora o envolvimento e a educação do paciente sejam endossados por várias outras diretrizes de subespecialidade do ERAS², a cirurgia cardíaca reforçou o princípio da tomada de decisão compartilhada, onde pacientes e representantes trabalham diretamente com seus clínicos para revisar as evidências disponíveis e determinar o melhor curso de ação terapêutica, ao mesmo tempo em que incorporam os valores e preferências do paciente no processo de tomada de decisão¹¹.

O envolvimento do paciente pode ser maior com o uso de tecnologias digitais, incluindo monitores remotos vestíveis e aplicativos interativos, que demonstraram melhorar a adesão ao plano de cuidados, bem como facilitar a coleta e análise de dados sobre os determinantes sociais da saúde e o valor do envolvimento familiar¹². As informações que emanam dessas ferramentas digitais podem incluir dados fisiológicos, como sinais vitais, estatísticas de sono e movimento, além de resultados relatados pelo paciente, modificações nas métricas tradicionais e uma ênfase maior na recuperação do estado físico, psicológico e funcional após a cirurgia cardíaca¹³. O uso de

ferramentas de envolvimento digital, como aplicativos de telefone pessoal e rastreadores de atividade, demonstrou se correlacionar com a disposição e a otimizar os cuidados de saúde¹⁴.

3.2 Estabelecimento de uma equipe multidisciplinar

A equipe multidisciplinar perioperatória (MDT) de cirurgia cardíaca representa uma extensão do modelo Heart Team proposto por outras diretrizes, que inclui representantes de cirurgia cardíaca e cardiologia, trabalhando em conjunto para determinar a intervenção processual ideal¹¹. A equipe também envolve representantes principais de disciplinas cirúrgicas não cardíacas, como anesthesiologistas, enfermeiros, outros profissionais de saúde, farmacêuticos e nutricionistas, além daqueles diretamente ligados à cirurgia cardíaca, como intensivistas, perfusionistas e especialistas em reabilitação cardíaca¹⁵.

Estudos descrevem a resistência à mudança e a comunicação deficiente como uma barreira à implementação do ERAS, enquanto uma MDT eficaz, que estabelece uma comunicação clara entre todas as disciplinas, é reconhecida como um facilitador para o sucesso do programa¹⁵. Um coordenador designado para melhorar o desenvolvimento, a implementação, educação, coleta de dados e os relatórios de resultados deve fazer parte da MDT¹⁶. Uma MDT eficaz ganha adesão das partes interessadas ao comunicar a visão com evidências de apoio e fornece colaboração contínua com todos os membros da equipe, sendo essencial para a mudança cultural e implementação bem-sucedida do ERAS¹⁷.

3.3 Auditoria de conformidade e resultados

A Society of Thoracic Surgeons (STS) estabeleceu um registro de dados, o Adult Cardiac Surgery Database (ACSD), para pacientes submetidos a grandes procedimentos cirúrgicos cardíacos, que promove a avaliação comparativa de desempenho e informa uma série de programas bem-sucedidos de melhoria da qualidade. Há uma oportunidade de expansão do conjunto de dados atual para incluir variáveis específicas e elementos adicionais de cuidados perioperatórios^{18,19}.

Além disso, registros multi-institucionais da ERAS foram desenvolvidos para outras subespecialidades, como dados para medidas de processo-chave e seus resultados associados, permitindo que clínicos e pesquisadores analisem e avaliem criticamente a qualidade do atendimento. Estudos observacionais, sobre várias linhas de serviço de cirurgia não cardíaca e ambientes de assistência médica, relataram uma relação dose-resposta entre a adesão a medidas de assistência de recuperação aprimoradas e melhores resultados clínicos^{20,21}.

A auditoria regular da adesão ao programa ERAS, assim como a participação em outros registros de dados, auxilia na identificação de associações entre elementos de assistência e resultados clínicos, além de gerar oportunidades para iteração e melhoria do programa²².

4. MEDIDAS DO PROCESSO PRÉ-OPERATÓRIO

4.1 Medidas do processo pré-operatório, triagem pré-operatória e avaliação de risco

A avaliação de risco pré-operatória em cirurgia cardíaca é importante para determinar a adequação de um paciente para cirurgia e identificar áreas para otimização. A STS previu o risco de mortalidade e morbidade e as calculadoras do European Heart Surgery Risk Assessment System 2011 (EuroSCORE II) – que são as duas ferramentas mais utilizadas para determinar a mortalidade e morbidade intra-hospitalar e pós-operatória precoce, e seu uso foi reforçado por outras diretrizes importantes^{11,23}.

Também é possível considerar a triagem para diabetes não diagnosticado com base na hemoglobina A1c, que reflete o controle da glicose nos três meses anteriores. A hemoglobina A1c elevada (>6%-7%) está associada a uma maior incidência de uma série de complicações pós-operatórias, incluindo infecções profundas da ferida esternal²⁴. A hipoalbuminemia (albumina sérica < 4,0 g/L) é um preditor independente de piores resultados após cirurgia cardíaca, como, por exemplo, maior probabilidade de lesão renal aguda (LRA), maior tempo de internação e maiores custos hospitalares²⁵.

Em estudo de coorte, George et al²⁶ identificaram que uma maior proporção de albumina/creatinina na urina foi independentemente associada a um aumento geral na incidência de mortalidade, LRA e maior tempo de hospitalização. Esses achados não tinham relação com o nível estimado da taxa de filtração glomerular e de outras comorbidades. A fragilidade se tornou mais prevalente e contribui fortemente para piores resultados pós-operatórios, segundo a meta-análise de estudos observacionais de Lee et al²⁷, sugerindo que a pré-fragilidade e a fragilidade foram associadas a uma morbidade e mortalidade pós-operatórias significativamente maiores. A identificação de pacientes com fragilidade vai além de uma avaliação subjetiva, mas deve ser sempre realizada com ferramentas validadas²⁸.

A prevalência de apneia obstrutiva do sono (AOS) em pacientes cirúrgicos cardíacos varia de 48% a 74% e tem sido associada a uma maior incidência de complicações pós-operatórias, incluindo fibrilação atrial pós-operatória, complicações pulmonares, delírio e uma maior incidência de eventos cardiovasculares adversos importantes²⁹. Uma avaliação pré-operatória para AOS usando o questionário STOP-BANG – Ronco, Cansado, Observado (parar de respirar ou engasgar durante o sono); pressão arterial alta; índice de massa corporal >35 kg/m²; idade acima de 50 anos; circunferência do pescoço grande; sexo masculino – foi recomendada em cirurgia não cardíaca, permitindo que as equipes triem e monitorem adequadamente os pacientes com risco elevado de comprometimento respiratório no período pós-operatório³⁰.

Embora estudos semelhantes geralmente faltem, a experiência inicial mostrou que essa associação também se traduz na população cirúrgica

cardíaca. Dor crônica e uso de substâncias podem levar à hiperalgesia e tolerância a opioides. Um cálculo pré-operatório simples, com base no uso recente de opioides do paciente, pode identificar pacientes com tolerância a opioides e fornecer uma oportunidade para estabelecer expectativas de dor apropriadas e individualizar seu plano de tratamento da dor^{31,32}. Cada componente de triagem pré-operatória permite um consentimento informado mais preciso e contribuir para a tomada de decisão compartilhada entre o cirurgião e o paciente ao contemplarem a cirurgia¹¹.

4.2 Pré-habilitação

A cirurgia cardíaca está associada a um estresse significativo no sistema de órgãos, principalmente em adultos mais velhos e vulneráveis com reserva fisiológica reduzida. Investigações anteriores identificaram que até 50% dos idosos submetidos à cirurgia cardíaca podem ser considerados frágeis, definidos como um declínio cumulativo em múltiplos sistemas fisiológicos, o que resulta em maior vulnerabilidade a eventos estressantes³³.

Geralmente, esses pacientes apresentam maiores taxas de morbidade pós-operatória, mortalidade e internação hospitalar prolongada, com custos associados aumentados para o sistema de saúde³⁴. Isso é ainda mais agravado pela desnutrição, evidente em 20% dos pacientes que se apresentam para cirurgia cardíaca. O período de espera pré-operatório potencialmente prolongado também tem sido associado à preocupação e ao medo da morte para os pacientes e seus cuidadores^{35,36}.

Para abordar essas questões perioperatórias, o processo de reabilitação pré-operatória foi proposto para permitir que os pacientes suportem os estressores da cirurgia, melhorando a resiliência física e emocional. Pequenos estudos randomizados e meta-análises de pacientes submetidos a cirurgia cardíaca não urgente, a exemplo do enxerto de revascularização do miocárdio (CRM), demonstraram os benefícios da pré-reabilitação, incluindo redução de complicações pós-operatórias e aumento da função pulmonar e capacidade de exercício³⁷.

Exercícios pré-operatórios – especialmente o treinamento muscular inspiratório, juntamente com intervenções psicológicas adicionais, relacionadas à saúde e à qualidade de vida e cognitivas – também podem afetar a função cognitiva e a prontidão psicológica para a cirurgia³⁸. Um programa abrangente de pré-reabilitação pode incluir educação; otimização nutricional; treinamento de exercícios, quando clinicamente apropriado, apoio social e redução da ansiedade, embora as evidências existentes atuais para o paciente de cirurgia cardíaca sejam limitadas³⁹.

Dados do estudo de Arthur et al⁴⁰, realizado com pacientes de cirurgia cardíaca, identificaram uma redução no tempo de internação hospitalar em pacientes submetidos a um programa de pré-reabilitação. Porém, revisões sistemáticas indicam variabilidade desse resultado. Isso se deve principalmente à incerteza quanto à seleção ideal do paciente e às durações efetivas e viáveis das intervenções^{37,41}. Embora ainda haja um alto grau de

variação quanto aos componentes de pré-reabilitação, duração da intervenção e definições de resultados, a equipe perioperatória pode optar por implementar uma estratégia de avaliação e otimização para fragilidade pré-operatória, desnutrição e cognição/humor em preparação para intervenção cirúrgica^{42,43}.

4.3 Limitando o status nil per os (NPO)

Diretrizes publicadas por sociedades internacionais de anestesia estabeleceram um consenso sobre tempos de jejum de líquidos claros de 2 horas e tempos de jejum de alimentos sólidos de 6 a 8 horas antes da cirurgia eletiva. A principal preocupação é o risco de aspiração pulmonar durante a indução e manutenção da anestesia^{44,45}.

Pacientes submetidos à cirurgia cardíaca apresentam vários fatores de risco que podem aumentar o risco de aspiração, incluindo status não eletivo, baixo débito cardíaco, esvaziamento gástrico retardado e o uso frequente de ecocardiografia transesofágica. Como resultado, pesquisas adicionais dedicadas ao status nil per os (NPO) em cirurgia cardíaca são garantidas^{44,45}.

5. MEDIDAS DO PROCESSO INTRAOPERATÓRIO

5.1 Ecocardiografia transesofágica

A ecocardiografia transesofágica é um método de imagem que permite uma avaliação de alta qualidade da anatomia cardíaca, incluindo anomalias estruturais, formação de trombos e anormalidades congênitas. Juntamente com sintomas, achados de exame físico e avaliação baseada em cateter, os achados na ecocardiografia transesofágica podem ser instrumentais no planejamento do procedimento, particularmente em pacientes com patologia valvar – ou seja, etiologias reumáticas, secundárias ou infecciosas – ou anormalidades congênitas. A utilidade da ecocardiografia transesofágica intraoperatória é intuitiva na cirurgia valvar e congênita, onde não é útil apenas para a avaliação em tempo real da adequação do reparo cirúrgico, mas também está associada a uma redução significativa em acidente vascular cerebral, reoperação e mortalidade em 30 dias na cirurgia da válvula cardíaca e da aorta proximal^{11,46}.

O que é menos bem estabelecido é o papel da ecocardiografia transesofágica na CABG, uma área de investigação prévia limitada. Um estudo observacional, com mais de 1,3 milhões de pacientes submetidos a CABG isolado revelou que não apenas o uso de ecocardiografia transesofágica intraoperatória está aumentando linearmente ao longo do tempo, mas os pacientes tratados com o auxílio de ecocardiografia transesofágica também tiveram uma redução significativa na mortalidade pós-operatória em comparação com aqueles que não foram tratados. Uma descoberta ancorada pelos benefícios de mortalidade associados a pacientes de risco moderado e alto risco⁴⁷.

A ecocardiografia transesofágica permite a avaliação de desarranjo valvar coincidente, anormalidade regional do movimento da parede, função ventricular global e determinação da etiologia do comprometimento hemodinâmico, todos os quais influenciam positivamente a tomada de decisão cirúrgica e anestésica no cenário cirúrgico cardíaco. As principais complicações associadas ao uso de ecocardiografia transesofágica são raras, mas maiores do que as relatadas historicamente. Os pacientes, portanto, devem ser aconselhados sobre o risco potencial e os benefícios de seu uso⁴⁸.

5.2 Ventilação pulmonar protetora

Em pacientes submetidos à cirurgia cardíaca, distúrbios mensuráveis na função pulmonar comumente surgem. Complicações pulmonares pós-operatórias, que se desenvolvem em até 25% dos pacientes, contribuem para o prolongamento da permanência e maior mortalidade e exigem utilização substancial de recursos de saúde⁴⁹. Dados obtidos de estudos observacionais e ensaios clínicos randomizados (ECRs) em pacientes cirúrgicos não cardíacos sugerem que a ventilação de baixo volume corrente, em conjunto com pressão expiratória final positiva (PEEP) e manobras de recrutamento alveolar, reduz as complicações pulmonares pós-operatórias⁵⁰.

A meta-análise de Serpa Neto et al⁵¹, incluindo 15 ECRs, em diferentes cenários cirúrgicos, como torácico, cardíaco, geral, mostrou que a ventilação de baixo volume corrente foi protetora contra disfunção pulmonar. Estratégias modernas de ventilação de proteção pulmonar têm se concentrado cada vez mais em atingir pressões transpulmonares mais baixas – ou seja, pressão de condução –, além de volumes correntes e PEEP mais baixos^{52,53}.

O estudo observacional de Mathis et al⁵⁴, que investigou os efeitos da ventilação mecânica intraoperatória em complicações pulmonares pós-operatórias após cirurgia cardíaca, demonstrou que a aplicação de um pacote de ventilação intraoperatória de proteção pulmonar, consistindo em ventilação de baixo volume corrente, pressão motriz modificada – pressão inspiratória de pico PEEP – <16cm H₂O e PEEP 5cm H₂O, foi independentemente associada à redução de complicações pulmonares após cirurgia cardíaca.

5.3 Ventilação na circulação extracorporeal

A circulação extracorpórea (CEC) permite a oxigenação do sangue e a troca de dióxido de carbono, permitindo a cessação da ventilação pulmonar para melhorar a exposição cirúrgica. Dados observacionais sugerem que a pressão positiva contínua pode melhorar a troca gasosa pós-operatória e prevenir complicações pós-operatórias⁵⁵. Estudos randomizados avaliaram diferentes estratégias de ventilação durante a CEC e não encontraram diferença nas complicações pós-operatórias entre a estratégia de ventilação e não ventilação^{56,57}.

5.4 Uso de cateteres de artéria pulmonar

Dados de grandes ensaios observacionais têm revelado que a colocação de cateteres de artéria pulmonar (CAPs) em pacientes de baixo risco – ou seja, com menos de 75 anos com disfunção ventricular normal e sem evidência de anormalidade valvar significativa – e pacientes clinicamente estáveis submetidos a procedimentos eletivos leva a intervenções aumentadas, ou seja, no uso de vasopressores não rotineiros na administração de fluidos. Embora incorram em maiores despesas com assistência médica e levem a um tempo de internação adicional, eles não foram associados a melhora da morbidade ou mortalidade⁵⁸⁻⁵⁹. O benefício dos CAPs em populações de alto risco ou com descompensação clínica é incerto, pois os resultados variaram entre os ensaios disponíveis⁶⁰.

Chiang et al⁶¹, em ensaio observacional envolvendo a análise de cerca de 2 milhões de pacientes, sugeriu que o uso de CAPs em pacientes de alto risco, incluindo adultos mais velhos, insuficiência cardíaca congestiva, hipertensão pulmonar ou operações de alto risco, a exemplo de procedimentos de múltiplas válvulas, foi associado a períodos mais longos de ventilação mecânica e tempo de internação prolongado em comparação com pacientes que não receberam um CAP. O uso seletivo de CAPs em populações de alto risco pode ser seguro e potencialmente benéfico, mas estudos prospectivos adicionais são necessários para confirmar essa hipótese⁶².

5.5 Monitoramento do sistema nervoso central

O monitoramento intraoperatório do sistema nervoso central de pacientes submetidos a CABG, dependendo do método, foi hipotetizado para identificar e prevenir períodos de má perfusão cerebral e garantir titulação adequada de anestésicos para prevenir disfunção neurocognitiva pós-operatória, bem como evitar profundidade excessiva da anestesia. Uma meta-análise de estudos randomizados controlados (RCTs) mostrou que o tratamento associado ao uso de espectroscopia de infravermelho, próximo no cenário de cirurgia cardíaca, pode ser benéfico para prevenir disfunção cognitiva pós-operatória⁶³.

RCTs anteriores, bem como aqueles incluídos na meta-análise, são geralmente pequenos e inconsistentes na definição de resultados neurológicos. Além disso, o tratamento da hipoperfusão cerebral foi abrangente, incluindo transfusão de hemoderivados, fornecimento de oxigênio suplementar e titulação de vasopressores. Portanto, embora o método de monitoramento possa fornecer benefícios, não está claro quais intervenções são ideais para a prevenção de morbidade neurológica em pacientes submetidos a CABG^{63,64}.

Mesmo sido estabelecida uma associação entre eletroencefalograma processado intraoperatório persistentemente baixo (ou seja, índice bispectral) e mortalidade pós-operatória, o uso do método de monitoramento para prevenção de recall, avaliação da profundidade da anestesia e sua

associação com recuperação melhorada, ou seja, extubação mais precoce, menor tempo de internação, produziu resultados inconsistentes^{65,66}.

5.6 Prevenção de náuseas e vômitos pós-operatórios

Náuseas e vômitos pós-operatórios (NVPO) são um dos maiores contribuintes para a insatisfação do paciente após a cirurgia, em um grau semelhante ao da dor mal controlada. A incidência relatada de NVPO após cirurgia cardíaca varia de 10% a 70%, provavelmente refletindo o impacto conhecido de vários fatores do paciente e perioperatórios em seu risco cumulativo^{67,68}. Estudos prospectivos randomizados investigaram a eficácia da profilaxia química para a prevenção de NVPO após cirurgia cardíaca, revelando uma redução de 20% na incidência de NVPO com administração de medicamentos^{69,70}.

Isso é consistente com as descobertas e recomendações apresentadas por uma diretriz de consenso multissociedade para o tratamento de NVPO, que recomenda a triagem de fatores de risco, administração de estratégias de prevenção e resgate específicas do paciente e inclusão de profilaxia multimodal de NVPO em vias de recuperação aprimoradas⁷¹.

5.7 Perfusão direcionada a metas

Tradicionalmente, as taxas de fluxo sanguíneo na CEC são derivadas de uma fórmula que correlaciona o índice cardíaco com a área da superfície corporal. A perfusão direcionada a metas (GDP), em contraste, estabelece um algoritmo formal para protocolar taxas de fluxo, níveis de hemoglobina e titulação de vasopressores para atingir um limite de fornecimento de oxigênio (DO2) direcionado. A pesquisa original nesta área sugeriu que manter o DO2 280 mL · min⁻¹ · m⁻², para pacientes submetidos à cirurgia com CEC com hipotermia moderada (32-34 °C), está associado a uma redução na incidência de lesão renal aguda⁷².

Isso foi reforçado em ensaios observacionais, incluindo um estudo retrospectivo, onde mais de 800 procedimentos cardíacos foram incluídos, que descobriram que a baixa DO2 na CEC pode estar associada a maior morbidade e mortalidade após cirurgia cardíaca, particularmente em pacientes submetidos a CABG não isolado⁷³.

Estudos investigaram o impacto do GDP na lesão renal aguda, incluindo uma meta-análise recente de RCTs, que descobriu que, embora o GDP com base na DO2 durante a CEC estivesse associado a uma redução na lesão renal aguda em estágio 1, a abordagem não pareceu impactar significativamente a lesão renal aguda em estágio 2/3 ou a mortalidade⁷⁴. Pesquisas adicionais são necessárias para determinar outros aspectos importantes do GDP, incluindo pressão arterial média direcionada, equilíbrio ácido-base, saturação arterial de oxigênio e taxa de extração de oxigênio^{73,74}.

6. MEDIDAS DE PROCESSO PÓS-OPERATÓRIO

6.1 Estratégias de extubação precoce

A extubação pós-operatória precoce – menos de 6 horas após a cirurgia – para operações cardíacas eletivas de baixo risco e certas de alto risco, como raiz da aorta e reparos da aorta ascendente, de rotina demonstrou ser segura, com algumas evidências de redução do tempo de internação na unidade de terapia intensiva (UTI) e no hospital, embora sem diferença na mortalidade⁷⁵. Isso também se aplica à extubação durante a noite, desde que haja equipe e supervisão adequadas⁷⁶.

Um estudo demonstrou que o gerenciamento em uma unidade de cuidados pós-anestésicos especializada pode reduzir significativamente os tempos de extubação em comparação com uma UTI cardíaca⁷⁷. Estudos de melhoria da qualidade confirmaram que a implementação de um protocolo de extubação estruturado, incluindo maior conformidade com um caminho de recuperação aprimorado, pode reduzir o tempo até a extubação^{78,79}. Deve-se ter cautela com pacientes submetidos à colocação de dispositivo de assistência ventricular, transplante cardíaco ou procedimentos de emergência, pois essas populações geralmente não são estudadas no contexto da extubação precoce⁷⁵⁻⁷⁹.

6.2 Extubação intraoperatória

A extubação intraoperatória e pós-operatória imediata (<1 hora) foram investigadas, sugerindo que a prática é viável e segura, porque estudos relataram taxas semelhantes de reintubação e complicações gerais em comparação com protocolos de extubação padrão^{80,81}. Uma análise de propensão correspondente da extubação intraoperatória, em comparação com a extubação precoce entre pacientes cirúrgicos cardíacos não emergenciais, descobriu que a prática estava associada a uma redução significativa no tempo de internação na UTI e no hospital, bem como a uma redução de 20% no custo do atendimento⁸².

Devido a certas características exclusivas da cirurgia cardíaca, incluindo o potencial de sangramento pós-operatório precoce, acidose e despertar tardio, pode ser apropriado usar rubricas de pontuação preditiva ou estabelecer um consenso anestésico intraoperatório, particularmente entre centros com experiência limitada em extubação intraoperatória. A disponibilidade limitada de dados comparando a extubação intraoperatória com a precoce ameniza a força desta recomendação, e a abordagem deve ser reservada para populações selecionadas de pacientes em programas especializados^{79,83}.

6.3 Prevenção e manejo da lesão renal aguda

Cerca de 20% a 40% dos pacientes apresentam lesão renal aguda após cirurgia cardíaca, o que está associado ao aumento do risco de desenvolver doença renal crônica, bem como ao aumento da mortalidade a

curto e longo prazo⁸⁴. O diagnóstico e a classificação da lesão renal aguda são baseados nos critérios de consenso da *Kidney Disease: Improving Global Outcomes* (KDIGO) de 2012 e as orientações para o manejo da doença associada à cirurgia cardíaca foram publicadas anteriormente^{85,86}.

Há limitações para esse sistema de estadiamento porque a creatinina sérica (sCr) e o débito urinário são marcadores substitutos da taxa de filtração glomerular e não são específicos para lesão renal aguda. Em rins saudáveis, a taxa de filtração glomerular, medida pela sCr, pode não diminuir até que 50% dos néfrons funcionais sejam perdidos e, após cirurgia cardíaca, a sobrecarga de volume pode indicar falsamente valores normais de sCr⁸⁷.

Novos biomarcadores renais podem prever e detectar lesão renal aguda antes de um aumento na sCr, permitindo o início mais precoce de medidas preventivas. No pré-operatório, a uromodulina urinária e no pós-operatório, as concentrações urinárias do inibidor tecidual de metaloproteinases 2 (TIMP-2) e da proteína de ligação ao fator de crescimento semelhante à insulina 7 (IGFBP7) podem prever o desenvolvimento de lesão renal aguda⁸⁸. Entre os pacientes com evidências de lesão renal aguda pós-operatória, a implementação precoce de pacotes de cuidados KDIGO, incluindo monitoramento serial de sCr, quantificação rigorosa da produção de urina, reposição de volume com base em algoritmos avançados, manutenção de metas hemodinâmicas e prevenção de agentes nefrotóxicos, demonstrou reduzir a taxa de lesão renal aguda em estágio 2 e 3 após cirurgia cardíaca^{89,90}.

6.4 Atividade pós-operatória e precauções do esterno

Diretrizes de subespecialidade estabeleceram os méritos da deambulação pós-operatória precoce e da fisioterapia, incluindo caminhada, exercícios musculares, ciclismo e outras atividades nas primeiras 24 horas após a cirurgia²⁻⁴. Na cirurgia cardíaca, a deambulação precoce é segura e está associada à diminuição de atelectasia, derrame pleural e pneumonia, maior capacidade de exercício e menor tempo de internação na UTI⁹¹. O impacto no tempo geral de internação e nas taxas de mortalidade não está claro⁹².

O exercício precoce dos membros superiores, que permite maior amplitude de movimento com base no conforto do paciente e no treinamento de força guiado por princípios ergonômicos específicos para evitar tensão excessiva no esterno, demonstrou ser uma alternativa segura e potencialmente eficaz às precauções esternais restritivas mais tradicionais⁹³.

O envolvimento formal de fisioterapeutas e a protocolização dentro do ambiente da UTI demonstraram ser uma abordagem econômica, para melhorar a conformidade com regimes individualizados e resultados de força⁹⁴. Os programas, por sua vez, devem avaliar os pacientes e prescrever reabilitação cardíaca abrangente em casa ou em centro que use educação, modificação do estilo de vida e treinamento de exercícios para acelerar a recuperação, reduzir a readmissão e melhorar a qualidade de vida¹¹.

6.5 Medidas de processo multifásico e terapia orientada por objetivos

Monitoramento avançado com arterial invasivo, venoso central e em pacientes selecionados de alto risco é uma prática comum em anestesia cardíaca. A terapia hemodinâmica e fluidoterapia direcionada por objetivos descreve uma abordagem algorítmica para atingir certos pontos finais hemodinâmicos, por meio do fornecimento de fluidos e vasopressores e medicamentos inotrópicos. Esse método sugere que os pacientes que respondem à administração de fluidos sejam identificados por meio de testes dinâmicos, incluindo variação do volume sistólico ou da pressão de pulso, bem como débito cardíaco ou responsividade do volume sistólico, estabelecendo assim um protocolo para intervenções de ressuscitação apropriadas^{95,96}.

Enquanto estudos observacionais, prospectivos e meta-análises, incluindo os conduzidos em pacientes cirúrgicos cardíacos, revelaram que a abordagem está associada à redução de lesões orgânicas, complicações médicas e tempo de internação hospitalar^{95,96}. Essas descobertas não são universais e os resultados permanecem inconsistentes. Isso provavelmente se deve a altos graus de heterogeneidade clínica, como algoritmos variados, técnicas de monitoramento e desenho de estudo^{97,98}. Embora a terapia hemodinâmica e fluidoterapia direcionada por objetivos para cirurgia cardíaca possa fornecer benefícios, estudos adicionais são necessários para determinar os indicadores e algoritmos de monitoramento ideais⁹⁵⁻⁹⁸.

6.6 Manejo da dor com o uso da analgesia multimodal

A dor resulta em respostas fisiológicas prejudiciais que podem levar a complicações pós-operatórias, experiência ruim do paciente e um risco aumentado de dor crônica, sendo uma métrica padrão para a qualidade da recuperação. A analgesia baseada em opioides historicamente desempenhou um papel principal no cuidado perioperatório de pacientes cirúrgicos cardíacos. Embora eficazes no fornecimento de analgesia, os opioides têm vários efeitos adversos, que impedem a recuperação e criam uma experiência negativa para o paciente⁹⁹.

Além disso, há uma conscientização crescente sobre a importância do novo uso persistente de opioides, com uma incidência em cirurgia cardíaca de até 10% a 15%, e reconhecimento dos papéis contributivos da administração de opioides pós-operatórios e práticas de prescrição de alta. A analgesia multimodal visa reduzir ou eliminar a dependência de opioides usando terapias alternativas, considerada uma das bases da recuperação aprimorada^{100,101}.

Um RCT de 150 pacientes em que a analgesia multimodal foi comparada à analgesia baseada em morfina registrou uma redução significativa nas pontuações médias de dor e menos náuseas e vômitos¹⁰². Em um ECR, o grupo ERAS, que recebeu um pacote de analgesia multimodal, teve pontuações de dor mais baixas em todos os pontos de avaliação nas primeiras 72 horas e reduziu o tempo de internação hospitalar,

embora não houvesse diferenças na recuperação funcional relatada pelo paciente em comparação com o padrão de tratamento¹⁰³.

A analgesia multimodal poupadora de opioides, isoladamente ou como parte de um programa ERAS maior, demonstrou reduzir a necessidade de opioides, facilitar a extubação precoce e contribuir para uma menor duração da internação, embora a melhora nas pontuações de dor não seja demonstrada de forma confiável, e métricas, como efeitos adversos comuns de opioides/dor e resultados centrados no paciente, sejam relatadas de forma inconsistente^{104,105}.

Existem dados limitados sobre o uso e a eficácia de agentes farmacológicos não opioides individuais em cirurgia cardíaca. Uma revisão sistemática, Bignami et al¹⁰⁶ avaliaram mais de 20 publicações de estudos prospectivos sobre analgésicos intravenosos, sendo 14 comparando vários opioides, 4 sobre paracetamol/acetaminofeno e 3 sobre anti-inflamatórios não esteroides.

6.7 Analgesia regional

Existe uma base maior de literatura avaliando a eficácia da analgesia peridural torácica, intratecal e regional em cirurgia cardíaca. Uma meta-análise de 69 ensaios e 4860 pacientes mostrou redução da dor, tempo de intubação, depressão respiratória e arritmias com o uso de analgesia peridural torácica.²³⁶ Esses benefícios devem ser equilibrados com o risco de hematoma epidural, uma complicação potencialmente desastrosa, com uma incidência estimada entre 1:1000 e 1:30.000^{107,108}.

Dados de uma revisão sistemática mostraram que a morfina intratecal reduziu a dor e a necessidade de opioides, mas houve descobertas inconsistentes relacionadas à redução de efeitos adversos ou outros benefícios de resultados¹⁰⁹. Com o rápido crescimento na classificação e aplicação de técnicas de anestesia regional paraespinal e de parede torácica, revisões sistemáticas mostraram que esses procedimentos podem ajudar a reduzir a dor e o uso de opioides em comparação com analgésicos sistêmicos isoladamente. Porém, tamanhos pequenos de amostra, baixa qualidade metodológica e alta heterogeneidade impedem a comparação da eficácia relativa das técnicas, limitam a quantificação do benefício aditivo dentro de um pacote farmacológico multimodal e indicam que mais pesquisas são necessárias^{110,111}.

6.8 Programa de gerenciamento de sangue do paciente

O gerenciamento de sangue do paciente (PBM) corresponde a um programa abrangente para aplicar as melhores práticas e orientar o uso local de produtos sanguíneos alogênicos. Estudos observacionais em cirurgia cardíaca encontraram uma associação entre PBM e diminuição das taxas de transfusão, eventos de sangramento, lesão renal aguda, infecção, tempo de internação e custos de assistência médica^{112,113}.

Dados de uma meta-análise revelaram que o maior benefício entre as especialidades cirúrgicas para muitas das métricas analisadas ocorreu na cirurgia cardíaca, sendo os componentes de um programa de PBM organizados com base em três pilares principais¹¹⁴:

1. triagem e otimização de anemia pré-operatória e deficiência de ferro;
2. minimização da perda sanguínea intraoperatória ou hemodiluição; e
3. anemia permissiva intraoperatória e pós-operatória.

6.9 Prevenção da fibrilação atrial pós-operatória

A fibrilação atrial pós-operatória, após cirurgia cardíaca, tem sido pesquisada, com uma incidência variando de 15% a 40% e associada a um risco aumentado de acidente vascular cerebral perioperatório e mortalidade precoce e tardia, além de aumento do tempo de internação hospitalar¹¹⁵. Cerca de 30% de pacientes, que desenvolvem fibrilação atrial pós-operatória e recebem alta em ritmo sinusal, terá fibrilação atrial pós-operatória recorrente no acompanhamento dentro de um mês¹¹⁶. A identificação de pacientes com maior risco permite o uso de métodos de prevenção de maior intensidade. A pontuação CHA2DS2-VASc demonstrou ser um preditor independente do seu desenvolvimento¹¹⁷.

Os resultados de ensaios clínicos randomizados de meta-análise mostram que os betabloqueadores profiláticos e a amiodarona, administrados no pré e no pós-operatório, reduzem a incidência de fibrilação atrial pós-operatória^{118,119}. Como tratamento contra o estado inflamatório envolvido na fibrilação atrial pós-operatória, ensaios clínicos randomizados observaram o uso de corticosteroides, N-acetilcisteína, ácidos graxos poli-insaturados e vitaminas. Devido à heterogeneidade desses estudos, o efeito do tratamento tem sido inconsistente^{120,121}. O uso de estimulação biatrial após cirurgia cardíaca mostrou uma redução da fibrilação atrial pós-operatória. Porém, a estimulação atrial direita ou esquerda não mostrou uma redução consistente¹²².

O uso rotineiro de suplementação de magnésio, por sua vez, não demonstrou ser benéfico em estudos com baixo risco de viés¹²³. O derrame pericárdico foi implicado como um contribuinte fisiopatológico para a fibrilação atrial pós-operatória e, por isso, estratégias devem ser implantadas para evitar a retenção de sangue pericárdico¹²⁴. O uso rotineiro de pericardiotomia posterior demonstrou uma redução no derrame pericárdico residual, bem como na fibrilação atrial pós-operatória, com uma revisão sistemática de 3425 pacientes apresentando uma redução de 90% no tamponamento e uma redução de 58% na fibrilação atrial pós-operatória¹²⁵.

6.10 Rastreamento de delírio e sua prevenção

O delírio ocorre em 20% a 50% dos pacientes após cirurgia cardíaca e está associado à redução da sobrevida hospitalar e de longo prazo, à

ausência de readmissão hospitalar e à recuperação cognitiva e funcional. A detecção precoce do delírio é essencial para o tratamento e deve começar na fase pré-operatória, identificando os principais fatores de risco para seu desenvolvimento. Na fase pós-operatória, o uso de uma ferramenta sistemática de triagem de delírio na UTI que avalie todo o espectro de sua apresentação — hipoativo, hiperativo e misto — deve ser parte do monitoramento de rotina pelo menos uma vez por turno de enfermagem¹²⁶.

O Confusion Assessment Method for the Intensive Care Unit ou a Intensive Care Unit Delirium Screening Checklist são as ferramentas mais comumente relatadas na UTI. Uma vez que o delírio é detectado, é importante determinar sua causa subjacente, como dor, hipoxemia, baixo débito cardíaco e sepse, e iniciar o tratamento apropriado¹²⁷. Ensaios randomizados não forneceram suporte para a uso de medicamentos profiláticos, como clonidina ou agentes antipsicóticos, visando reduzir a ocorrência de delírio na UTI^{128,129}.

O uso de antipsicóticos deve ser limitado aos pacientes com sintomas angustiantes e/ou que representam um risco à segurança para si próprios ou para a equipe de saúde. Em contraste, as estratégias não farmacológicas permanecem como o componente de primeira linha do tratamento e devem considerar a implementação do ABCDEF bundle da UTI, correspondente a¹²⁷:

A: avaliar, prevenir e controlar a dor;

B: Testes de despertar espontâneo e respiração espontânea;

C: Escolha de analgesia e sedação;

D: Delírio: avaliar, prevenir e controlar;

E: Mobilidade precoce e exercício;

F: Envolvimento e empoderamento familiar na UTI de cirurgia cardíaca pós-operatória.

Um ensaio randomizado multicêntrico, que examinou uma intervenção de suporte familiar multicomponente, foi associado a classificações mais altas da qualidade da comunicação e a um menor tempo de internação na UTI. No entanto, isso requer estudo adicional no paciente pós-operatório de cirurgia cardíaca¹³⁰.

6.11 Pacote de prevenção de infecção de sítio cirúrgico

Estratégias aplicadas ao longo do continuum perioperatório demonstraram reduzir a incidência de infecção de sítio cirúrgico pós-operatória. Elas podem ser bastante extensas, incluindo elementos comportamentais, como cessação do tabagismo pré-operatório; preparação do local cirúrgico com limpeza com clorexidina e corte de cabelo; profilaxia antimicrobiana, com descolonização estafilocócica intranasal tópica, e antibióticos em tempo apropriado; e a manutenção de rotina de euglicemia e normotermia¹³¹. Publicações anteriores não apenas revelaram uma associação entre intervenções individuais e prevenção de infecção de sítio cirúrgico pós-operatória, mas também reforçaram a aplicação agrupada de vários componentes, com o objetivo de obter uma redução aditiva, se não sinérgica, na infecção subsequente¹³².

REFERÊNCIAS

1. Ljungqvist O, Scott M, Fearon KC. Enhanced recovery after surgery: a review. *JAMA Surg.* 2017;152:292-298.
2. Stenberg E, Dos Reis Falcão LF, O'Kane M, et al. Guidelines for perioperative care in bariatric surgery: Enhanced Recovery After Surgery (ERAS) Society recommendations: a 2021 update. *World J Surg.* 2022;46:729-751.
3. Nelson G, Bakkum-Gamez J, Kalogera E, et al. Guidelines for perioperative care in gynecologic/oncology: Enhanced Recovery After Surgery (ERAS) Society recommendations–2019 update. *Int J Gynecol Cancer.* 2019;29:651-668.
4. Gustafsson UO, Scott MJ, Hubner M, et al. Guidelines for perioperative care in elective colorectal surgery: Enhanced Recovery After Surgery (ERAS) Society recommendations: 2018. *World J Surg.* 2019;43:659-695.
5. Stone AB, Grant MC, Pio Roda C, et al. Implementation costs of an Enhanced Recovery After Surgery program in the United States: a financial model and sensitivity analysis based on experiences at a quaternary academic medical center. *J Am Coll Surg.* 2016;222:219-225.
6. Thiele RH, Rea KM, Turrentine FE, et al. Standardization of care: impact of an enhanced recovery protocol on length of stay, complications, and direct costs after colorectal surgery. *J Am Coll Surg.* 2015;220:430-443.
7. ERAS Compliance Group. The impact of enhanced recovery protocol compliance on elective colorectal cancer resection: results from an international registry. *Ann Surg.* 2015;261:1153-1159.
8. Grant MC, Pio Roda CM, Canner JK, et al. The impact of anesthesia influenced process measure compliance on length of stay: results from an Enhanced Recovery After Surgery for colorectal surgery cohort. *Anesth Analg.* 2019;128:68-74.
9. Engelman DT, Ben Ali W, Williams JB, et al. Guidelines for perioperative care in cardiac surgery: Enhanced Recovery After Surgery Society recommendations. *JAMA Surg.* 2019;154:755-766.
10. Brindle M, Nelson G, Lobo DN, Ljungqvist O, Gustafsson UO. Recommendations from the ERAS Society for standards for the development of enhanced recovery after surgery guidelines. *BJS Open.* 2020;4:157-163.

11. Writing Committee Members, Lawton JS, Tamis-Holland JE, Bangalore S, 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. *J Am Coll Cardiol*. 2022;79:e21-e129.
12. Ocagli H, Lorenzoni G, Lanera C, et al. Monitoring patients reported outcomes after valve replacement using wearable devices: insights on feasibility and capability study: feasibility results. *Int J Environ Res Public Health*. 2021;18:7171.
13. Mihalj M, Carrel T, Urman RD, Stueber F, Luedi MM. Recommendations for preoperative assessment and shared decision-making in cardiac surgery. *Curr Anesthesiol Rep*. 2020;10:185-195.
14. Hughes TM, Merath K, Chen Q, et al. Association of shared decision making on patient-reported health outcomes and healthcare utilization. *Am J Surg*. 2018;216:7-12.
15. Martin D, Roulin D, Grass F, et al. A multicentre qualitative study assessing implementation of an Enhanced Recovery After Surgery program. *Clin Nutr*. 2018;37:2172-2177.
16. Jawitz OK, Bradford WT, McConnell G, Engel J, Allender JE, Williams JB. How to start an Enhanced Recovery After Surgery cardiac program. *Crit Care Clin*. 2020;36:571-579.
17. Salenger R, Morton-Bailey V, Grant M, Gregory A, Williams JB, Engelman DT. Cardiac Enhanced Recovery After Surgery: a guide to team building and successful implementation. *Semin Thorac Cardiovasc Surg*. 2020;32:187-196.
18. Jacobs JP, Shahian DM, Prager RL, et al. Introduction to the STS National Database Series: outcomes analysis, quality improvement, and patient safety. *Ann Thorac Surg*. 2015;100:1992-2000.
19. Hirji SA, Salenger R, Boyle EM, et al. Expert consensus of data elements for collection for Enhanced Recovery After Cardiac Surgery. *World J Surg*. 2021;45:917-925.
20. Ripolles-Melchor J, Ramírez-Rodríguez JM, Casans-Frances R, et al. Association between use of Enhanced Recovery After Surgery protocol and postoperative complications in colorectal surgery: the Postoperative Outcomes Within Enhanced Recovery After Surgery Protocol (POWER) Study. *JAMA Surg*. 2019;154:725-736.

21. Ripolles-Melchor J, Sanchez-Santos R, Abad-Motos A, et al. Higher adherence to ERAS Society recommendations is associated with shorter hospital stay without an increase in postoperative complications or readmissions in bariatric surgery: the association between use of Enhanced Recovery After Surgery Protocols and Postoperative Complications after Bariatric Surgery (POWER 3) multicenter observational study. *Obes Surg.* 2022;32:1289-1299.
22. Fischer CP, Knapp L, Cohen ME, Ko CY, Wick EC. Association of enhanced recovery pathway compliance with patient outcomes. *JAMA Surg.* 2021;156:982-984.
23. Pittams AP, Iddawela S, Zaidi S, Tyson N, Harky A. Scoring systems for risk stratification in patients undergoing cardiac surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 2022;36:1148-1156.
24. Kotfis K, Szylińska A, Listewnik M, Brykczynski M, Ely EW, Rotter I. Diabetes and elevated preoperative HbA1c level as risk factors for postoperative delirium after cardiac surgery: an observational cohort study. *Neuropsychiatr Dis Treat.* 2019;15:511-521.
25. 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;118:866-873.
26. George LK, Molnar MZ, Lu JL, Kalantar-Zadeh K, Koshy SK, Kovesdy CP. Association of pre-operative albuminuria with post-operative outcomes after coronary artery bypass grafting. *Sci Rep.* 2015;5:16458.
27. Lee JA, Yanagawa B, An KR, Arora RC, Verma S, Friedrich JO. Canadian Cardiovascular Surgery Meta-Analysis Working Group. Frailty and prefrailty in cardiac surgery: a systematic review and meta-analysis of 66,448 patients. *J Cardiothorac Surg.* 2021;16:184.
28. Yanagawa B, Graham MM, Afilalo J, Hassan A, Arora RC. Frailty as a risk predictor in cardiac surgery: beyond the eyeball test. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2019;157:1905-1909.
29. Gali B, Glasgow AE, Greason KL, Johnson RL, Albright RC, Habermann EB. Postoperative outcomes of patients with obstructive sleep apnea undergoing cardiac surgery. *Ann Thorac Surg.* 2020;110:1324-1332.
30. Pivetta B, Chen L, Nagappa M, et al. Use and performance of the STOPBang questionnaire for obstructive sleep apnea screening across

geographic regions: a systematic review and meta-analysis. *JAMA NetwOpen*. 2021;4:e211009.

31. McCann M, Stamp N, Ngui A, Litton E. Cardiac prehabilitation. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 2019;33:2255-2265.

32. Kaye AD, Kandregula S, Kosty J, et al. Chronic pain and substance abuse disorders: preoperative assessment and optimization strategies. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol*. 2020;34:255-267.

33. Hewitt J, Long S, Carter B, Bach S, McCarthy K, Clegg A. The prevalence of frailty and its association with poorer clinical outcomes in general surgery: a systematic review and meta-analysis. *Age Ageing*. 2018;47:793-800.

34. Lee DH, Buth KJ, Martin BJ, Yip AM, Hirsch GM. Frail patients are at increased risk for mortality and prolonged institutional care after cardiac surgery. *Circulation*. 2010;121:973-978.

35. Pathirana AK, Lokunarangoda N, Ranathunga I, Santharaj WS, Ekanayake R, Jayawardena R. Prevalence of hospital malnutrition among cardiac patients: results from six nutrition screening tools. *Springerplus*. 2014;3:412.

36. Carr T, Teucher UC, Casson AG. Time while waiting: patients' experiences of scheduled surgery. *Qual Health Res*. 2014;24:1673-1685.

37. Marmelo F, Rocha V, Gonc, alves D. The impact of prehabilitation on post-surgical complications in patients undergoing non-urgent cardiovascular surgical intervention: systematic review and meta-analysis. *Eur J Prev Cardiol*. 2018;25:404-417.

38. Dedeyne L, Deschodt M, Verschueren S, Tournoy J, Gielen E. Effects of multi-domain interventions in (pre)frail elderly on frailty, functional, and cognitive status: a systematic review. *Clin Interv Aging*. 2017;12:873-896.

39. Arora RC, Brown CH, Sanjanwala RM, McKelvie R. "NEW" prehabilitation: a 3-way approach to improve postoperative survival and health related quality of life in cardiac surgery patients. *Can J Cardiol*. 2018;34:839-849.

40. 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;133:253-262.

41. McIsaac DI, Gill M, Boland L, et al. Prehabilitation in adult patients undergoing surgery: an umbrella review of systematic reviews. *Br J Anaesth*. 2022;128:244-257.
42. Afilalo J, Lauck S, Kim DH, et al. Frailty in older adults undergoing aortic valve replacement: the FRAILTY-AVR Study. *J Am Coll Cardiol*. 2017;70:689-700.
43. Lopez-Delgado JC, Muñoz-del Río G, Flordelís-Lasierra JL, Putzu A. Nutrition in adult cardiac surgery: preoperative evaluation, management in the postoperative period, and clinical implications for outcomes. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 2019;33:3143-3162.
44. American Society of Anesthesiologists. 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;126:376-393.
45. Smith I, Kranke P, Murat I, et al. Perioperative fasting in adults and children: guidelines from the European Society of Anaesthesiology. *Eur J Anaesthesiol*. 2011;28:556.
46. MacKay EJ, Zhang B, Augoustides JG, Groeneveld PW, Desai ND. Association of intraoperative transesophageal echocardiography and clinical outcomes after open cardiac valve or proximal aortic surgery. *JAMA Netw Open*. 2022;5:e2147820.
47. Metkus TS, Thibault D, Grant MC, et al. Transesophageal echocardiography in patients undergoing coronary artery bypass graft surgery. *J Am Coll Cardiol*. 2021;78:112-122.
48. Ramalingam G, Choi SW, Agarwal S, et al. Association of Cardiothoracic Anaesthesia and Critical Care. Complications related to peri-operative transoesophageal echocardiography—a one-year prospective national audit by the Association of Cardiothoracic Anaesthesia and Critical Care. *Anaesthesia*. 2020;75:21-26.
49. Lellouche F, Delorme M, Bussières J, Ouattara A. Perioperative ventilatory strategies in cardiac surgery. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol*. 2015;29:381-395.

50. Ramachandran SK, Nafiu OO, Ghaferi A, Tremper KK, Shanks A, Kheterpal S. Independent predictors and outcomes of unanticipated early postoperative tracheal intubation after nonemergent, noncardiac surgery. *Anesthesiology*. 2011;115:44-53.
51. Serpa Neto A, Hemmes SN, Barbas CS, et al. Protective versus conventional ventilation for surgery: a systematic review and individual patient data meta-analysis. *Anesthesiology*. 2015;123:66-78.
52. Amato MB, Meade MO, Slutsky AS, et al. Driving pressure and survival in the acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med*. 2015;372:747-755.
53. Aoyama H, Pettenuzzo T, Aoyama K, Pinto R, Englesakis M, Fan E. Association of driving pressure with mortality among ventilated patients with acute respiratory distress syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Crit Care Med*. 2018;46:300-306.
54. Mathis MR, Duggal NM, Likosky DS, et al. Intraoperative mechanical ventilation and postoperative pulmonary complications after cardiac surgery. *Anesthesiology*. 2019;131:1046-1062.
55. Bignami E, Guarnieri M, Saglietti F, et al. Mechanical ventilation during cardiopulmonary bypass. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 2016;30:1668-1675.
56. Lagier D, Fischer F, Fornier W, et al. Effect of open-lung vs conventional perioperative ventilation strategies on postoperative pulmonary complications after on-pump cardiac surgery: the PROVECS randomized clinical trial. *Intensive Care Med*. 2019;45:1401-1412.
57. Nguyen LS, Estagnasie P, Merzoug M, et al. Low tidal volume Mechanical Ventilation Against No Ventilation During Cardiopulmonary Bypass in Heart Surgery (MECANO): a randomized controlled trial. *Chest*. 2021;159: 1843-1853.
58. Schwann NM, Hillel Z, Hoeft A, et al. Lack of effectiveness of the pulmonary artery catheter in cardiac surgery. *Anesth Analg*. 2011;113:994-1002.
59. Ramsey SD, Saint S, Sullivan SD, Dey L, Kelley K, Bowdle A. Clinical and economic effects of pulmonary artery catheterization in nonemergent coronary artery bypass graft surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 2000;14: 113-118.
60. Brown JA, Aranda-Michel E, Kilic A, et al. The impact of pulmonary artery catheter use in cardiac surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2022;164:1965-1973.e6.

61. Chiang Y, Hosseinian L, Rhee A, Itagaki S, Cavallaro P, Chikwe J. Questionable benefit of the pulmonary artery catheter after cardiac surgery in high-risk patients. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 2015;29:76-81.
62. Schwann TA, Zacharias A, Riordan CJ, Durham SJ, Engoren M, Habib RH. Safe, highly selective use of pulmonary artery catheters in coronary artery bypass grafting: an objective patient selection method. *Ann Thorac Surg.* 2002;73:1394-1401.
63. Zorrilla-Vaca A, Healy R, Grant MC, et al. Intraoperative cerebral oximetry-based management for optimizing perioperative outcomes: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Can J Anaesth.* 2018;65:529-542.
64. Uysal S, Lin H-M, Trinh M, Park CH, Reich DL. Optimizing cerebral oxygenation in cardiac surgery: a randomized controlled trial examining neurocognitive and perioperative outcomes. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2020;159(3):943-953.e3.
65. Kertai MD, Pal N, Palanca BJA, et al. Association of perioperative risk factors and cumulative duration of low bispectral index with intermediate-term mortality after cardiac surgery in the B-Unaware Trial. *Anesthesiology.* 2010;112:1116-1127.
66. Vance JL, Shanks AM, Woodrum DT. Intraoperative bispectral index monitoring and time to extubation after cardiac surgery: secondary analysis of a randomized controlled trial. *BMC Anesthesiol.* 2014;14:79.
67. Sawatzky JA, Rivet M, Ariano RE, Hiebert B, Arora RC. Post-operative nausea and vomiting in the cardiac surgery population: who is at risk? *Heart Lung.* 2014;43:550.
68. Hijazi EM, Edwan H, Al-Zoubi N, Radaideh H. Incidence of nausea and vomiting after fast-track anaesthesia for heart surgery. *Braz J Cardiovasc Surg.* 2018;33:371-375.
69. Wang EHZ, Sunderland S, Edwards NY, et al. A single prophylactic dose of ondansetron given at cessation of postoperative propofol sedation decreases postoperative nausea and vomiting in cardiac surgery patients: a randomized controlled trial. *Anesth Analg.* 2020;131:1164-1172.
70. Hasheminejad E, Forner AF, Meineri M, Ender J, Zakhary WZ. Postoperative nausea and vomiting prophylaxis in fast-track cardiac anesthesia: a patient matched retrospective before and after study. *Int J Anesthesiol Pain Med.* 2022;8:78.

71. Gan TJ, Belani KG, Bergese S, et al. Fourth Consensus Guidelines for the Management of Postoperative Nausea and Vomiting. *Anesth Analg*. 2020;131:411-448.
72. Ranucci M, Romitti F, Isgro G, et al. Oxygen delivery during cardiopulmonary bypass and acute renal failure after coronary operations. *Ann Thorac Surg*. 2005;80:2213-2220.
73. Magruder JT, Weiss SJ, DeAngelis KG, et al. Penn Perfusion Team Working Group. Correlating oxygen delivery on cardiopulmonary bypass with Society of Thoracic Surgeons outcomes following cardiac surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2022;164:997-1007.
74. Ranucci M, Johnson I, Willcox T, et al. Goal-directed perfusion to reduce acute kidney injury: a randomized trial. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2018;156:1918-1927.
75. Brovman EY, Tolis G, Hirji S, et al. Association between early extubation and postoperative reintubation after elective cardiac surgery: a biinstitutional study. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 2022;36:1258-1264.
76. Gershengorn HB, Wunsch H, Hua M, Bavaria JE, Gutsche J. Association of overnight extubation with outcomes after cardiac surgery in the intensive care unit. *Ann Thorac Surg*. 2019;108:432-442.
77. Probst S, Cech C, Haentschel D, et al. A specialized post anaesthetic care unit improves fast-track management in cardiac surgery: a prospective randomized trial. *Crit Care*. 2014;18:468.
78. Ellis MF, Pena H, Cadavero A, et al. Reducing intubation time in adult cardiothoracic surgery patients with a fast-track extubation protocol. *Crit Care Nurse*. 2021;41:14-24.
79. Grant MC, Isada T, Ruzankin P, et al. Johns Hopkins Enhanced Recovery Program for the Cardiac Surgery Working Group. Results from an enhanced recovery program for cardiac surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2020;159:1393-1402.e7.
80. Gangopadhyay S, Acharjee A, Nayak SK, et al. Immediate extubation versus standard postoperative ventilation: our experience in on pump open heart surgery. *Indian J Anaesth*. 2010;54:525-530.
81. Sostaric M, Gersak B, Novak-Jankovic V. Early extubation and fasttrack anesthetic technique for endoscopic cardiac surgery. *Heart Surg Forum*. 2010;13:E190-E194.

82. Badhwar V, Esper S, Brooks M, et al. Extubating in the operating room after adult cardiac surgery safely improves outcomes and lowers costs. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2014;148:3101-3109.e1.
83. Subramaniam K, DeAndrade DS, Mandell DR, et al. Predictors of operating room extubation in adult cardiac surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2017;154:1656-1665.e2.
84. Lysak N, Bihorac A, Hobson C. Mortality and cost of acute and chronic kidney disease after cardiac surgery. *Curr Opin Anaesthesiol.* 2017;30:113-117.
85. Khwaja A. KDIGO clinical practice guidelines for acute kidney injury. *Nephron Clin Pract.* 2012;120:c179-c184.
86. Sharma A, Mucino MJ, Ronco C. Renal functional reserve and renal recovery after acute kidney injury. *Nephron Clin Pract.* 2014;127:94-100.
87. Brown JR, Baker RA, Shore-Lesserson L, et al. The Society of Thoracic Surgeons/Society of Cardiovascular Anesthesiologists/American Society of Extracorporeal Technology Clinical Practice Guidelines for the Prevention of Adult Cardiac Surgery-Associated Acute Kidney Injury. *Ann Thorac Surg.* 2023;115:34-42.
88. Zhang H, Lang H, Ma M, et al. Decreased preoperative urinary uromodulin as a predictor of acute kidney injury and perioperative kidney dysfunction in patients undergoing cardiac surgery: a prospective cohort study. *Clin Chim Acta.* 2022;530:1-7.
89. Zarbock A, K€ullmar M, Ostermann M, et al. Prevention of cardiac surgery-associated acute kidney injury by implementing the KDIGO guidelines in high-risk patients identified by biomarkers: the PrevAKI-multicenter randomized controlled trial. *Anesth Analg.* 2021;133:292-302.
90. Engelman DT, Crisafi C, Germain M, et al. Using urinary biomarkers to reduce acute kidney injury following cardiac surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2020;160:1235-1246.e1232.
91. Moradian ST, Najafloo M, Mahmoudi H, Ghiasi MS. Early mobilization reduces the atelectasis and pleural effusion in patients undergoing coronary artery bypass graft surgery: a randomized clinical trial. *J Vasc Nurs.* 2017;35:141-145.
92. Ramos Dos Santos PM, Aquaroni Ricci N, Aparecida Bordignon Suster E, De Moraes Paisani D, Dias Chiavegato L. Effects of early mobilisation in

patients after cardiac surgery: a systematic review. *Physiotherapy*. 2017;103:1-12.

93. Holloway C, Pathare N, Huta J, et al. The impact of a less restrictive poststernotomy activity protocol compared with standard sternal precautions in patients following cardiac surgery. *Phys Ther*. 2020;100:1074-1083.

94. Merino-Osorio C, Velásquez M, Reveco R, Marmolejo JI, Fu C. 24/7 physical therapy intervention with adult patients in a Chilean intensive care unit: a cost-benefit analysis in a developing country. *Value Health Reg Issues*. 2020;23:99-104.

95. Ramsingh D, Hu H, Yan M, Lauer R, et al. Perioperative individualized goal directed therapy for cardiac surgery: a historical-prospective, comparative effectiveness study. *J Clin Med*. 2021;10:400.

96. Johnston LE, Thiele RH, Hawkins RB, et al. Virginia Interdisciplinary Cardiothoracic Outcomes Research Center. Goal-directed resuscitation following cardiac surgery reduces acute kidney injury: a quality initiative prepost analysis. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2020;159:1868-1877.e1.

97. Li P, Qu LP, Qi D, et al. Significance of perioperative goal-directed hemodynamic approach in preventing postoperative complications in patients after cardiac surgery: a meta-analysis and systematic review. *Ann Med*. 2017;49:343-351.

98. Aya HD, Cecconi M, Hamilton M, Rhodes A. Goal-directed therapy in cardiac surgery: a systematic review and meta-analysis. *Br J Anaesth*. 2013;110:510-517.

99. Paul AK, Smith CM, Rahmatullah M, et al. Opioid analgesia and opioid-induced adverse effects: a review. *Pharmaceuticals*. 2021;14:1091.

100. Lawal OD, Gold J, Murthy A, et al. Rate and risk factors associated with prolonged opioid use after surgery: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Netw Open*. 2020;3:e207367.

101. Beverly A, Kaye AD, Ljungqvist O, Urman RD. Essential elements of multimodal analgesia in Enhanced Recovery After Surgery (ERAS) guidelines. *Anesthesiol Clin*. 2017;35:e115-e143.

102. Rafiq S, Steinbruchel DA, Wanscher MJ, et al. Multimodal analgesia versus traditional opiate based analgesia after cardiac surgery, a randomized controlled trial. *J Cardiothorac Surg*. 2014;9:52.

103. Li M, Zhang J, Gan TJ, et al. Enhanced recovery after surgery pathway for patients undergoing cardiac surgery: a randomized clinical trial. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2018;54:491-497.
104. Grant MC, Isada T, Ruzankin P, et al. Opioid-sparing cardiac anesthesia: secondary analysis of an enhanced recovery program for cardiac surgery. *Anesth Analg*. 2020;131:1852-1861.
105. Aguerreche C, Cadier G, Beurton A, et al. Feasibility and postoperative opioid sparing effect of an opioid-free anaesthesia in adult cardiac surgery: a retrospective study. *BMC Anesthesiol*. 2021;21:166.
106. Bignami E, Castella A, Pota V, et al. Perioperative pain management in cardiac surgery: a systematic review. *Minerva Anestesiol*. 2018;84:488-503.
107. Guay J, Kopp S. Epidural analgesia for adults undergoing cardiac surgery with or without cardiopulmonary bypass. *Cochrane Database Syst Rev*. 2019;3:CD006715.
108. Hemmerling TM, Cyr S, Terrasini N. Epidural catheterization in cardiac surgery: the 2012 risk assessment. *Ann Card Anaesth*. 2013;16:169-177.
109. Richardson L, Dunning J, Hunter S. Is intrathecal morphine of benefit to patients undergoing cardiac surgery. *Interact Cardiovasc Thorac Surg*. 2009;8:117-122.
110. Kar P, Ramachandran G. Pain relief following sternotomy in conventional cardiac surgery: a review of non neuraxial regional nerve blocks. *Ann Card Anaesth*. 2020;23:200-208.
111. Li J, Lin L, Peng J, He S, Wen Y, Zhang M. Efficacy of ultrasoundguided parasternal block in adult cardiac surgery: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Minerva Anestesiol*. 2022;88:719-728.
112. Moskowitz DM, McCullough JN, Shander A, et al. The impact of blood conservation on outcomes in cardiac surgery: is it safe and effective? *Ann Thorac Surg*. 2010;90:451-458.
113. Irving AH, Harris A, Petrie D, Higgins A, Smith J, McQuilten ZK. Impact of patient blood management guidelines on blood transfusions and patient outcomes during cardiac surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2020;160:437-445.e20.
114. Althoff FC, Neb H, Herrmann E, Trentino KM, et al. Multimodal patient blood management program based on a three-pillar strategy: a systematic review and meta-analysis. *Ann Surg*. 2019;269:794-804.

115. Woldendorp K, Farag J, Khadra S, Black D, Robinson B, Bannon P. Postoperative atrial fibrillation after cardiac surgery: a meta-analysis. *Ann Thorac Surg*. 2021;112:2084-2093.
116. Lowres N, Mulcahy G, Jin K, Gallagher R, Neubeck L, Freedman B. Incidence of postoperative atrial fibrillation recurrence in patients discharged in sinus rhythm after cardiac surgery: a systematic review and meta-analysis. *Interact Cardiovasc Thorac Surg*. 2018;26:504-511.
117. Chen YL, Zeng M, Liu Y, et al. CHA2DS2-VASc score for identifying patients at high risk of postoperative atrial fibrillation after cardiac surgery: a meta-analysis. *Ann Thorac Surg*. 2020;109:1210-1216.
118. Omorphos S, Hanif M, Dunning J. Are prophylactic beta-blockers of benefit in reducing the incidence of AF following coronary bypass surgery? *Interact Cardiovasc Thorac Surg*. 2004;3:641-646.
119. Bagshaw SM, Galbraith PD, Mitchell LB, Sauve R, Exner DV, Ghali WA. Prophylactic amiodarone for prevention of atrial fibrillation after cardiac surgery: a meta-analysis. *Ann Thorac Surg*. 2006;82:1927-1937.
120. Ali-Hassan-Sayegh S, Mirhosseini SJ, et al. Antioxidant supplementations for prevention of atrial fibrillation after cardiac surgery: an updated comprehensive systematic review and meta-analysis of 23 randomized controlled trials. *Interact Cardiovasc Thorac Surg*. 2014;18:646-654.
121. Liu L, Jing FY, Wang XW, et al. Effects of corticosteroids on newonset atrial fibrillation after cardiac surgery: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Medicine (Baltimore)*. 2021;100:e25130.
122. Ruan Y, Robinson NB, Naik A, et al. Effect of atrial pacing on postoperative atrial fibrillation following coronary artery bypass grafting: pairwise and network meta-analyses. *Int J Cardiol*. 2020;302:103-107.
123. Fairley JL, Zhang L, Glassford NJ, Bellomo R. Magnesium status and magnesium therapy in cardiac surgery: a systematic review and metaanalysis focusing on arrhythmia prevention. *J Crit Care*. 2017;42:69-77.
124. Gaudino M, Sanna T, Ballman KV, et al. PALACS Investigators. Posterior left pericardiotomy for the prevention of atrial fibrillation after cardiac surgery: an adaptive, single-centre, single-blind, randomised, controlled trial. *Lancet*. 2021;398:2075-2083.

125. Gozdek M, Pawliszak W, Hagner W, et al. Systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials assessing safety and efficacy of posterior pericardial drainage in patients undergoing heart surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2017;153:865-875.
126. Arora RC, Djaiani G, Rudolph JL. Detection, prevention, and management of delirium in the critically ill cardiac patient and patients who undergo cardiac procedures. *Can J Cardiol.* 2017;33:80-87.
127. Devlin JW, Skrobik Y, G_elines C, et al. Clinical Practice Guidelines for the Prevention and Management of Pain, Agitation/Sedation, Delirium, Immobility, and Sleep Disruption in Adult Patients in the ICU. *Crit Care Med.* 2018;46:e825-e873.
128. Hov KR, Neerland BE, Undseth Ø, et al. The Oslo Study of Clonidine in Elderly Patients with Delirium; LUCID: a randomised placebo-controlled trial. *Int J Geriatr Psychiatry.* 2019;34:974-981.
129. Girard TD, Exline MC, Carson SS, et al. Haloperidol and ziprasidone for treatment of delirium in critical illness. *N Engl J Med.* 2018;379:2506- 2516.
130. White DB, Angus DC, Shields AM, et al. A randomized trial of a family support intervention in intensive care units. *N Engl J Med.* 2018;378:2365-2375.
131. 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;224:59-74.
132. Lavall_ee 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;12:142.

CAPÍTULO 21

FATORES DETERMINANTES NA RECUPERAÇÃO DE PACIENTES COM TRANSPLANTE CARDÍACO

Thiago Rabello Santos

RESUMO

O transplante cardíaco é um procedimento essencial para pacientes com insuficiência cardíaca avançada e refratária ao tratamento clínico. Apesar dos avanços cirúrgicos e imunossuppressores, os cuidados pós-operatórios são fundamentais para a sobrevida e qualidade de vida dos transplantados. Esses cuidados abrangem o manejo da imunossupressão, prevenção e tratamento de rejeição, controle de infecções, reabilitação cardiovascular e suporte psicossocial. A terapia imunossupressora, necessária para evitar a rejeição do enxerto, deve ser rigorosamente monitorada para equilibrar a eficácia com os efeitos adversos, como nefrotoxicidade e risco aumentado de infecções oportunistas. A rejeição aguda é uma complicação frequente nos primeiros meses e requer acompanhamento com biópsias endomiocárdicas ou biomarcadores menos invasivos. Além disso, a rejeição crônica, manifestada como vasculopatia do enxerto, pode comprometer o prognóstico a longo prazo. As infecções representam um desafio significativo, exigindo profilaxia adequada e detecção precoce de sinais clínicos. Infecções virais, fúngicas e bacterianas devem ser prevenidas por meio de vacinação e estratégias de monitoramento contínuo. A reabilitação cardiovascular desempenha um papel essencial na recuperação funcional dos pacientes, promovendo melhora na capacidade física e redução do risco cardiovascular. Aspectos psicossociais também influenciam a adesão ao tratamento e a qualidade de vida dos pacientes transplantados. O suporte multiprofissional, incluindo acompanhamento psicológico e educação do paciente e familiares, é crucial para o sucesso terapêutico. O seguimento rigoroso, com consultas regulares, exames laboratoriais e de imagem, é indispensável para a detecção precoce de complicações e ajustes no tratamento. A adoção de um estilo de vida saudável, incluindo dieta balanceada, prática de atividade física e abandono do tabagismo, contribui para a longevidade do paciente transplantado. Dessa forma, os cuidados pós-transplante exigem uma abordagem multidisciplinar, com vigilância contínua para otimizar os resultados e garantir melhor qualidade de vida aos pacientes.

Palavras-chave: Transplante de coração. Cuidados pós-operatórios. Imunossupressão. Rejeição de enxerto. Reabilitação cardiovascular

1. INTRODUÇÃO

O transplante cardíaco é o tratamento final para pacientes com insuficiência cardíaca avançada¹. A primeira tentativa foi feita em 1905, por Carrel & Guthrie, na Universidade de Chicago, enquanto a segunda tentativa foi feita por Mann, em 1933, sendo ambas realizadas em cães. Vinte anos depois, Marcus, na Escola Médica de Chicago, estudou métodos de preservação de enxertos, ao mesmo em que desenvolvia técnicas para fazer o enxerto agir como uma bomba².

O próximo cientista foi Demikhov que, entre 1951 a 1962, lançou as bases para o transplante cardíaco heterotópico com experimentos também em cães. Em 1953, Neptune aplicou hipotermia ao receptor e ao doador e, em 1957, Webb & Howard integraram a preservação de enxertos em soluções de potássio. Já em 1959, Goldberg, na Universidade de Maryland, realizou o primeiro transplante cardíaco ortotópico em cães².

Ainda nesse ano, Cass & Brock, no Guy's Hospital, em Londres, realizaram autotransplante e transplante homólogo e introduziram a técnica bicaval, e, em 1950, o Dr. Shumway, em Stanford, realizou transplante cardíaco ortotópico em cães com bypass cardiopulmonar. Quando o conceito de rejeição de enxerto estava começando a ser compreendido, em 1960, Lower atingiu uma expectativa de vida do cão receptor de mais de seis meses com a administração de corticosteroides e azatioprina. Hardy, no University Hospital em Jackson, Mississippi, realizou, em 1964, o primeiro transplante humano (xenotransplante), usando um coração de chimpanzé².

O primeiro transplante cardíaco inter-humano, no entanto, ocorreu em 1967, pelo Dr. Christiaan Nethling Barnard, no Groote Schuur Hospital na Cidade do Cabo, na África do Sul. A doadora era uma garotinha que havia sido atropelada por um veículo por um motorista bêbado, e o receptor um paciente de 54 anos com doença cardíaca isquêmica em estágio terminal, que sobreviveu 18 dias. Desde então, houve um progresso significativo no campo do transplante cardíaco².

2. A SELEÇÃO DE ENXERTO

Se o transplante cardíaco é bem-sucedido ou não depende de vários fatores. Os fatores mais importantes são destaques nos itens a seguir:

2.1 Compatibilidade ABO e HLA

Os antígenos do grupo sanguíneo ABO estão nas membranas dos eritrócitos e células endoteliais dos tecidos. Apesar da tolerância demonstrada pelo sistema imunológico de recém-nascidos, com transplantes incompatíveis com o sistema ABO, em adultos, os anticorpos ABH se ligam ao endotélio do enxerto com ativação do complemento, levando à lesão e necrose do aloenxerto no processo de rejeição hiperaguda³. Devido ao número limitado de enxertos disponíveis, tentativas de transplantes incompatíveis com o sistema ABO têm sido feitas. Estudos têm demonstrado que os procedimentos realizados após 2005 não mostram diferença na

mortalidade e na necessidade de retransplante, sugerindo a otimização dos protocolos de imunossupressão nesses casos⁴.

Antígenos leucocitários humanos (HLA), por sua vez, são glicoproteínas da superfície da membrana celular, codificadas por genes nas regiões de classe I e classe II do principal sistema de histocompatibilidade no cromossomo 6. Na primeira classe, as proteínas HLA-A, HLA-C e HLA-B são encontradas em todas as células e reconhecidas por CD8+, e na segunda classe, as proteínas HLA-DQ e HLA-DP estão localizadas em células apresentadoras de antígenos e reconhecidas por células T auxiliares CD4+. Os fatores de risco para a produção de anticorpos são gravidez, transplante prévio e o uso de dispositivos de suporte circulatório³.

Devido à falta de enxertos, para o transplante cardíaco, em contraste com outros órgãos, o teste de compatibilidade não é realizado em muitos centros. Estudos mostraram que a incompatibilidade de HLA não afeta a mortalidade, mas está associada ao aumento da vasculopatia do enxerto⁵. A partir disso, questiona-se a necessidade de administrar terapia de indução em pacientes com anticorpos detectados contra HLA e aumentar as chances de encontrar enxertos de doadores candidatos⁶.

2.2 Tamanho do enxerto

Provavelmente o parâmetro mais importante na seleção do enxerto é a correspondência do tamanho apropriado do enxerto ao receptor candidato. Múltiplas medidas foram usadas no passado, como altura, peso corporal, índice de massa corporal (IMC) e área de superfície corporal (ASC)⁷. Agora, em muitos centros, uma medida relativamente nova – conhecida como Predicted Heart Mass (PHS) – é usada, sendo a soma da massa calculada dos ventrículos esquerdo e direito. Estudos mostraram que esse marcador é superior em comparação às medidas tradicionais para a seleção apropriada de implantes e prevê a mortalidade em um ano após o transplante^{8,9}. Outro marcador que parece se correlacionar bem com a correspondência do tamanho do doador e do receptor é denominado Predicted Lean Body Mass (PLBM)¹⁰.

A escolha do tamanho correto do enxerto desempenha um papel importante na sobrevivência do paciente. Enxertos menores do que o ideal apresentam falha cronotrópica com necessidade de aumento do débito cardíaco. Isso é obtido aumentando as pressões de enchimento em um nível crônico, com consequências prejudiciais para o enxerto e, como resultado, para a sobrevivência do paciente. Por outro lado, enxertos maiores em tamanho em comparação ao ideal parecem se adaptar melhor às necessidades do receptor. Não há consenso sobre seu efeito na sobrevivência do paciente. Por um lado, alguns estudos não encontram diferenças nos eventos durante a hospitalização e nos resultados de curto prazo, enquanto outros encontram um aumento na mortalidade de um ano após o transplante^{11,12}.

2.3 Tempo isquêmico

O tempo entre a remoção do enxerto do doador até ser transplantado para o receptor é chamado de tempo isquêmico, e isso desempenha um papel importante tanto na viabilidade do enxerto quanto na sobrevivência do receptor. A tática usual é transferir os enxertos usando a técnica de armazenamento a frio estático, na qual o coração é colocado em uma solução de preservação fria e transferido para uma caixa de gelo especial. No entanto, a hipotermia também pode ter efeitos prejudiciais, pois causa uma redistribuição de lipídios da membrana celular, afetando sua integridade, ao mesmo tempo em que desvia seu metabolismo de aeróbico para anaeróbico, aumentando o estresse oxidativo¹³.

O mecanismo de dano ao qual o enxerto é submetido, devido à transferência do doador para o receptor, por sua vez, é conhecido como lesão de isquemia/reperfusão. Durante a hipóxia, há um déficit na produção de trifosfato de adenosina (ATP), levando à disfunção dos canais $\text{Na}^+/\text{Ca}^{++}$, resultando em um aumento na concentração intracelular de Ca^{++} , o que causa a produção de uma quantidade maior de radicais livres. Ao mesmo tempo, o endotélio produz fatores vasoconstritores e pró-inflamatórios que aumentam os danos à área isquêmica. Por outro lado, durante a reperfusão, a ativação dos leucócitos é promovida pelas citocinas e proteases produzidas, enquanto a restauração da função dos canais $\text{Na}^+/\text{Ca}^{++}$ leva a uma maior captação de Ca^{++} intracelular. Isso resulta em aumento da produção de radicais livres e inchaço mitocondrial¹³.

Na prática, o período de tempo necessário para que um enxerto seja transplantado é dividido em tempo isquêmico frio de rotina (<4 h) e tempo isquêmico frio prolongado (>4 h). Estudos relatam as características específicas do doador, para tornar os respectivos enxertos mais resistentes à isquemia extracorpórea. Um estudo mostrou que enxertos derivados de doadores obesos, submetidos a tempo isquêmico frio prolongado, reduziram a mortalidade dos primeiros 30 dias e a falha do enxerto dos receptores, ao mesmo tempo em que aumentaram a sobrevivência dos receptores em 1 e 5 anos após o transplante. No entanto, isso não se aplica ao tempo isquêmico de rotina¹³.

O mecanismo fisiopatológico é hipotetizado para residir no aumento da ativação da leptina, que aumenta a sinalização da via RISK-NOS, contribuindo para o condicionamento isquêmico do enxerto¹⁴. Além disso, um estudo observou que enxertos de pacientes mais velhos expostos a um tempo de isquemia menor que 120 minutos tiveram melhores resultados em comparação aos mais jovens pelo mesmo período de tempo¹⁵, enquanto outro relatou que o tempo de isquemia além de três horas está associado ao aumento da mortalidade. Considera-se a ocorrência de maior vulnerabilidade para enxertos de doadores do grupo sanguíneo O em comparação aos outros¹⁶. Também existem dados preliminares sobre o uso de dispositivos especiais, onde a preservação cardíaca não isquêmica ex vivo é realizada

para reduzir os efeitos negativos do coração fora do corpo, com resultados muito encorajadores¹⁷.

2.4 Idade

A idade desempenha um papel importante na seleção do doador. O limite superior de idade é 60 anos para garantir uma função melhor e de longo prazo do enxerto e reduzir a mortalidade após o transplante. Pesquisas encontraram uma relação inversamente proporcional entre a idade do doador e a sobrevivência do receptor. Os mecanismos mais prováveis são o aumento da aterosclerose a que esses enxertos são submetidos, a maior taxa de fibrose, maior vulnerabilidade ao tempo de isquemia fria e lesões valvares¹⁸. Esse fato é confirmado por estudos que mostraram que grupos de pacientes idosos, que receberam enxertos de doadores mais velhos, tiveram um impacto negativo na sobrevivência de um ano¹⁹.

Isso é contrário ao que acontece na prática geral, na tentativa de ampliar os limites de idade. Por outro lado, outros estudos indicaram que enxertos de doadores mais velhos oferecem maior sobrevivência do doador, quando eles passam por um tempo de isquemia fria mais curto¹⁵. Ajustes para fatores do doador, como tabagismo ou causa da morte e para receptores em administração de ciclosporina e idade, anularam a diferença estatística na mortalidade aguda e geral entre transplantes mais jovens e mais velhos²⁰. Portanto, aloenxertos de doadores mais velhos poderiam ser dados a pacientes mais velhos, que estão em baixa na lista de espera ou são muito frágeis, melhorando sua qualidade de vida²¹.

2.5 Infecções

Um fator importante e rigorosamente controlado durante a seleção de enxertos é a possível infecção do doador. A maioria dos centros tem protocolos em vigor para rastrear uma série de infecções potenciais, incluindo HIV, hepatite B/C, citomegalovírus (CMV), vírus Epstein-Barr (EBV), vírus da leucemia-linfoma de células T humanas, vírus herpéticos, infecções virais sistêmicas, como sarampo, raiva, adenovírus, enterovírus e parvovírus, doença relacionada a príons e sífilis⁷.

A descoberta de bacteremia também é uma contraindicação para transplante cardíaco. Ao contrário de estudos mais recentes, doadores positivos para vírus de hepatite C são agora um novo reservatório, pois os receptores que desenvolveram hepatite a partir de transplantes têm resultados muito bons com a administração de novos medicamentos antivirais específicos, que são bem tolerados²². Estudos iniciais não mostraram diferença na mortalidade em um mês entre pacientes que receberam enxertos de pacientes com COVID (+) em comparação com COVID (-)²³.

2.6 Causa da morte

A causa da morte é um critério importante para a elegibilidade para transplante. A principal fonte é de doadores vítimas de acidentes circulatórios,

ferimentos fatais por arma de fogo sem danos às estruturas cardíacas, morte cerebral por condições anóxicas ou patologias histológicas do parênquima, como tumores – as exceções são gliomas e meduloblastomas. Uma exceção é a ruptura de um aneurisma cerebral, pois é um sinal de possível doença cardiovascular grave, e o doador é colocado sob controle rigoroso⁷.

Além disso, muito cuidado é dado aos pacientes que acabam com envenenamento por monóxido de carbono, pois isso causa lambadura do miocárdio e aumenta as chances de eventos coronários e arritmias no futuro⁷. Também há uma tendência crescente de usar transplantes de pacientes com morte circulatória, com resultados comparáveis de doadores com morte cerebral. Isso parece contribuir para uma redução na lista de espera e aumenta as chances de transplante para pessoas mais velhas e aquelas com mais comorbidades²⁵.

2.7 Testes de imagem laboratorial

Durante a morte cerebral devido à disautonomia do sistema nervoso autônomo, ocorre instabilidade hemodinâmica com distúrbios paralelos de eletrólitos e equilíbrio ácido-base. Muitos artigos de consenso recomendam atingir a pressão arterial média de um doador >65 mmHg com a menor dosagem possível de medicamentos inotrópicos e vasoconstritores. Além disso, se uma fração de ejeção for encontrada como <45%, ela é verificada novamente em 6 horas, e o doador é colocado sob controle mais extenso²⁶.

A partir de testes bioquímicos, o peptídeo natriurético tipo B N-terminal (NT-proBNP) >160 pg/mL está associado à redução do índice cardíaco, a troponina mostra resultados mistos, a razão nitrogênio ureico/creatinina sanguínea >1 exibe um significado prognóstico negativo e, finalmente, a procalcitonina elevada é uma indicação de infecção grave do doador²⁶.

Raramente, é necessária investigação com cateterismo de Swan–Ganz, em um esforço para manter pressão venosa central 8–12 mmHg, pressão capilar pulmonar em cunha <14 mmHg, pressão arterial média >65 mmHg e índice de função ventricular esquerda >15 gm/m. Por outro lado, alguns estudos não sustentam a correlação dos valores hemodinâmicos patológicos dos doadores com a sobrevida dos receptores²⁶. Em alguns centros, doadores com mais de 40 anos de idade são submetidos à angiografia coronária e, se forem encontradas lesões >50%, o enxerto é rejeitado na maioria das vezes⁷.

3. TÉCNICAS DE TRANSPLANTE

3.1 Transplante ortotópico

Inicialmente, uma toracotomia é realizada assim que o enxerto estiver disponível na sala de cirurgia. O paciente é colocado em bypass, e a aorta é aglomerada. Então, a veia cava superior é seccionada na junção cavo-atrial, os grandes vasos são seccionados no nível de suas válvulas, e o átrio

esquerdo é seccionado entrando no teto do átrio esquerdo, deixando os orifícios das veias pulmonares. Na próxima etapa, o enxerto é preparado. Os grandes vasos são separados uns dos outros, e a conexão da artéria pulmonar ao átrio esquerdo é cortada com uma incisão que une os orifícios das veias pulmonares, criando uma abertura vazia. A colocação do enxerto no receptor pode ser realizada de duas maneiras²⁷:

A. Técnica bicaval – a colocação do enxerto no receptor é uma anastomose do seio esquerdo do enxerto com parte do receptor. Inicialmente, a colocação da sutura é realizada no manguito atrial esquerdo adjacente à veia pulmonar superior esquerda e passando pelo manguito atrial esquerdo do doador adjacente ao apêndice atrial esquerdo. Em seguida, é realizada sequencialmente ou posteriormente, e a sutura anterior do seio com cuidado para as superfícies do endocárdio é suturada para reduzir a possibilidade de formação de trombo. Após isso, as veias cava superior e inferior são anastomosadas, tomando cuidado para não lesar o seio coronário, a artéria pulmonar e a aorta.

B. Técnica biatrial – a anastomose do átrio é realizada como acima, com as suturas terminando no septo interatrial. A diferença é que parte do seio direito do receptor também é preservada, e uma anastomose também é realizada. A sutura é iniciada na extremidade superior da incisão atrial, e a anastomose do diafragma segue. Então, os grandes vasos são suturados como antes. Após as anastomoses, o paciente é colocado na posição de Trendelenburg, as cavidades são ventiladas, a estimulação temporária do átrio e ventrículo direito é instituída, e o paciente é retirado da circulação mecânica.

3.2 Transplante cardíaco heterotópico

O transplante cardíaco heterotópico é usado na hipertensão pulmonar, em enxertos menores ou aqueles expostos a tempo isquêmico aumentado, e para dar suporte à circulação do coração nativo do receptor durante rejeição grave do enxerto. Primeiro, o excesso da aorta descendente é ressecado, e as veias pulmonares direitas são preparadas junto com o pulmão correspondente, enquanto as esquerdas são preparadas individualmente. Então, o átrio esquerdo é ressecado no ponto das veias pulmonares, e as veias cava superior e inferior também são ressecadas. O coração é então rapidamente descomprimido com as incisões da veia pulmonar superior esquerda, átrio esquerdo e veia cava inferior enquanto a aorta é baqueada e o fluido cardioplégico é infundido²⁷.

No receptor, há a canulação da veia cava superior e inferior e da aorta. Uma anastomose é realizada na parte da incisão do seio esquerdo do enxerto e na incisão do seio esquerdo do receptor. Uma anastomose aorto-

aórtica término-lateral e uma artéria pulmonar doadora término-lateral para a parede atrial direita do receptor são realizadas. Após a anastomose da veia cava superior e inferior, o ar é removido com o paciente na posição de Trendelenburg. Estudos demonstraram que a anastomose bicaval tem menor probabilidade de precisar de marcapasso e os pacientes de menos tempo no hospital²⁷.

4. TRATAMENTO PÓS-OPERATÓRIO IMEDIATO NA UNIDADE DE TERAPIA INTENSIVA

4.1 Procedimento e incisões associadas

O transplante cardíaco ortotópico é realizado por meio de esternotomia mediana e com bypass cardiopulmonar. Se ocorrer instabilidade hemodinâmica profunda ou disfunção do ventrículo direito, o esterno pode ser deixado aberto para evitar compressão do aloenxerto, com planos para fechamento definitivo em um momento posterior. Além da incisão da esternotomia mediana, os pacientes também podem ter incisões da remoção de um dispositivo eletrônico cardíaco implantável ou linha de transmissão do dispositivo de assistência ventricular (DAV). Todas as feridas devem ser cuidadosamente monitoradas para sangramento, infecção e deiscência²⁸.

4.2 Monitores e acesso

O paciente chegará à unidade de terapia intensiva (UTI) com várias linhas invasivas. A International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT) recomenda monitorar as seguintes variáveis hemodinâmicas no período pós-operatório imediato: saturação periférica de oxigênio; eletrocardiograma; pressão arterial invasiva; pressão venosa central (PVC); pressão arterial pulmonar (PAP); pressão capilar pulmonar (PCWP); débito cardíaco (DC) e saturação venosa mista de oxigênio. Um cateter vesical será colocado para medição rigorosa da produção de urina²⁸.

4.3 Medicamentos vasoativos

Os objetivos do gerenciamento hemodinâmico no período pós-transplante são otimizar a pré-carga, a contratilidade e a pós-carga dos ventrículos direito e esquerdo. Choque vasodilatador é comum no período pós-cardiotomia e infusões de vasopressores, como norepinefrina, fenilefrina e vasopressina, devem ser tituladas para manter a pressão arterial média (MAP) adequada. Azul de metileno pode ser considerado para vasoplegia refratária. Inotrópicos são iniciados após o bypass na sala de cirurgia para o tratamento de disfunção do enxerto e choque cardiogênico. Inotrópicos comumente usados incluem epinefrina, dopamina, milrinona e dobutamina. Vasodilatadores pulmonares inalatórios, se iniciados na sala de cirurgia, devem ser continuados por vários dias pós-operatórios²⁸.

4.4 Suporte circulatório mecânico

Uma pequena porcentagem de pacientes chegará à UTI com alguma forma de suporte circulatório mecânico (SCM). Bombas de balão intra-aórtico (BIA) presentes antes do transplante geralmente não são removidas na sala de cirurgia, devido ao risco aumentado de sangramento com o uso de heparina intraoperatória para bypass cardiopulmonar e coagulopatia pós-operatória. Uma vez que não sejam mais necessários, as BIAs podem ser removidas na UTI após a correção da coagulopatia. Novamente, o SCM – BIA, DAV ou oxigenação por membrana extracorpórea (ECMO) – pode ser colocado intraoperatoriamente, se o paciente não puder ser desmamado do bypass cardiopulmonar ou se ocorrer disfunção ventricular profunda e instabilidade hemodinâmica apesar da terapia farmacológica máxima²⁸.

4.5 Manejo do ventilador

Os pacientes devem permanecer intubados e ventilados mecanicamente no período pós-operatório imediato. Os objetivos do manejo do ventilador incluem evitar hipóxia, hipercarbica e acidose, que podem levar ao aumento da PAP e exacerbar a disfunção do ventrículo direito, além das altas pressões inspiratórias e auto-PEEP (pressão expiratória final positiva), que podem prejudicar o retorno venoso. Pacientes hemodinamicamente estáveis podem ser desmamados do ventilador e extubados nos primeiros 1-2 dias pós-operatórios²⁸.

4.6 Manejo do volume intravascular

O estado do volume no período pós-transplante imediato depende de vários fatores. O status do volume pré-operatório pode variar de sobrecarga de volume bruto, em pacientes com insuficiência cardíaca aguda descompensada, a euvolemia relativa, em pacientes submetidos a transplante com um DAV. No intraoperatório, mudanças de fluidos ocorrem, devido à ultrafiltração (UF) realizada durante o bypass cardiopulmonar, sangramento, administração de fluidos e transfusão²⁸.

Na UTI, o status do volume pode continuar a mudar com sangramento e transfusão em andamento. O status do volume pode ser avaliado usando monitores hemodinâmicos (PVC, PAP diastólico) ou ecocardiografia. Manter a euvolemia e evitar a sobrecarga de volume do ventrículo direito são primordiais. A diurese pós-operatória pode ser prejudicada por lesão renal aguda. Portanto, a UF ou terapia de substituição renal (RRT) deve ser instituída precocemente se a remoção adequada do volume não puder ser alcançada com farmacoterapia²⁸.

4.7 Avaliação laboratorial

Os laboratórios devem ser verificados com frequência no período pós-operatório. Os gases sanguíneos arteriais podem ser usados para gerenciar a configuração do ventilador e ressuscitação direta. Tendências na hemoglobina, contagem de plaquetas, fibrinogênio e fatores de coagulação

podem orientar a transfusão de hemoderivados. Hipocalemia, hipomagnesemia e hipocalcemia são comuns e devem ser corrigidas. A função renal pode ser monitorada pelos níveis de nitrogênio ureico e creatinina no sangue²⁸.

4.8 Instabilidade hemodinâmica

A instabilidade hemodinâmica no período pós-operatório pode ser resultado de uma variedade de fatores. Determinar a etiologia da instabilidade pode ser desafiador. Valores laboratoriais, monitoramento hemodinâmico e imagens (por exemplo, ecocardiografia) podem auxiliar no diagnóstico²⁸.

5. COMPLICAÇÕES PÓS-TRANSPLANTE PRECOCES

5.1 Rejeição hiperaguda

A rejeição hiperaguda ocorre após a reperfusão do aloenxerto, devido a anticorpos pré-formados contra o doador. Com a disfunção significativa do aloenxerto, essa complicação requer diagnóstico e tratamento rápidos. No caso de instabilidade hemodinâmica profunda, a função cardíaca pode ser apoiada com inotrópicos e vasopressores. SCM, na forma de DAV ou ECMO, deve ser iniciado se necessário. A administração imediata de medicamentos imunossupressores em altas doses deve ocorrer, incluindo corticosteroides IV, terapia de indução citolítica, um antimetabólito e um inibidor de calcineurina (CNI). A plasmaférese pode ser realizada por meio do circuito de bypass e a imunoglobulina intravenosa (IVIG) pode ser administrada para remover e inativar anticorpos, respectivamente. Uma biópsia endomiocárdica (EMB) pode ser realizada na sala de cirurgia para confirmar o diagnóstico. O retransplante urgente pode ser considerado, mas a mortalidade é alta²⁸.

5.2 Sangramento

A instabilidade hemodinâmica no período pós-operatório imediato está frequentemente relacionada ao choque hemorrágico. O débito do tubo torácico deve ser monitorado de perto. Os sinais clínicos incluem hipotensão, PVC baixa e baixo DC. Na ecocardiografia, ambos os ventrículos podem parecer subpreenchidos, com dimensões de câmara reduzidas. O sangue para transfusão deve ser leucodepletado para todos os receptores de transplante e ser citomegalovírus (CMV) negativo para receptores CMV negativos. A protamina pode ser administrada para tempo de tromboplastina parcial elevado, e infusões de protamina ou antifibrinolíticos (ácido tranexâmico ou ácido aminocaproico) podem ser continuadas no período pós-operatório para hemorragia maciça²⁸.

5.3 Tamponamento

A apresentação clássica de tamponamento, com taquicardia e equalização de pressões, pode estar ausente ou mascarada no receptor de transplante cardíaco. Hipotensão, PVC elevada e DC baixo podem ser

decorrentes de complicações coexistentes, como falha do ventrículo direito ou disfunção primária do enxerto (PGD). A ecocardiografia transesofágica (ETE) é preferida para auxiliar no diagnóstico, pois as janelas de imagem com ecocardiografia transtorácica são frequentemente inadequadas. No entanto, os achados ecocardiográficos clássicos de tamponamento podem não estar presentes^{29,30}.

A imagem de ETE pode revelar uma coleção de sangue e compressão de câmara específica, em vez do padrão típico de colapso sistólico do AR, seguido por colapso diastólico do ventrículo direito, que é visto com derrame pericárdico concêntrico. Além disso, em um paciente ventilado mecanicamente, variações nas velocidades transvalvares e desvio septal durante o ciclo respiratório podem não ser evidentes. O tamponamento pode ser ainda mais difícil de diagnosticar no cenário de ECMO, onde as câmaras cardíacas foram descomprimadas pelo fluxo de ECMO. O diagnóstico de tamponamento por ETE em um paciente hemodinamicamente instável deve levar à exploração cirúrgica de emergência^{29,30}.

6. DISFUNÇÃO PRIMÁRIA DO ENXERTO

6.1 Definição e classificação

Outra causa comum de instabilidade hemodinâmica no período pós-operatório imediato é a disfunção primária do enxerto (PGD), definida como disfunção do aloenxerto que ocorre nas primeiras 24 horas após o transplante não atribuível a outras causas. É categorizada em PGD-LV, que inclui tanto a falha biventricular quanto a falha isolada do VE, e PGD-RV, falha isolada do VD³¹. A falha biventricular (28% e 78%) e a falha isolada do RV (17% e 61%) são as mais comuns, enquanto a falha isolada do VE ocorre com menos frequência (5% e 11%)^{32,33}.

A PGD-LV deve ser classificada como leve, moderada ou grave, dependendo dos critérios, incluindo instabilidade hemodinâmica, uso de inotrópicos e dependência de SCM. Não há classificação de gravidade para PGD-RV e os critérios para o diagnóstico incluem instabilidade hemodinâmica, na ausência de pressões elevadas do lado esquerdo, com ou sem a necessidade de um dispositivo de assistência ventricular direita (RVAD)³¹.

6.2 Incidência

A incidência relatada de PGD varia amplamente de 2% a 36% dos transplantes. Antes do relatório de consenso da ISHLT, não havia uma definição padrão para PGD e, portanto, faltam dados precisos de incidência e prevalência. A incidência relatada de PGD ainda pode aumentar, pois muitos pacientes que agora atendem aos critérios para PGD leve, sob as diretrizes da ISHLT, não teriam sido diagnosticados anteriormente^{32,34}.

6.3 Mortalidade

Pacientes que sofrem de PGD apresentam profunda morbidade e mortalidade, que aumentam de acordo com seu agravamento da PGD³³. Na verdade, a PGD é uma das principais causas de morte no período pós-operatório inicial. A mortalidade relatada em 30 dias varia amplamente de 17% a 80%, o que novamente pode ser devido a variações na definição^{32,34}. A mortalidade precoce melhorou ao longo do tempo, à medida que o uso de SCM para PGD aumentou³². As taxas de retransplante variam de 6% a 15%^{34,35}. Apesar da alta mortalidade precoce, a sobrevivência de pacientes que se recuperam de PGD é comparável à de receptores de transplante cardíaco ortotópico sem histórico de PGD³⁵.

6.4 Fatores de risco

Muitos fatores de risco para o desenvolvimento de PGD foram identificados e podem ser classificados em relacionados ao doador (idade, causa da morte, duração da ressuscitação, doação de múltiplos órgãos e comorbidades como diabetes e hipertensão), relacionados ao receptor (idade, cirurgia cardíaca prévia, disfunção renal ou hepática preexistente e necessidade de inotrópico pré-operatório, SCM ou ventilação mecânica) ou relacionados ao procedimento (incompatibilidade de tamanho doador-receptor, tempo de isquemia e volume do centro de transplante)^{31,33,35}.

Uma pontuação de risco foi desenvolvida para auxiliar na identificação de pacientes em risco de PGD. A pontuação RADIAL, nesse caso, atribui 1 ponto para cada um dos seis critérios a seguir: pressão atrial direita 10 mmHg; idade do receptor 60 anos; diabetes; dependência de inotrópico; idade do doador 30 anos e tempo de isquemia 240 min. O aumento das pontuações RADIAL foi associado ao aumento da mortalidade^{31,33}.

6.5 Gestão

A ISHLT sugere uma abordagem gradual para gerenciar PGD. A identificação e o tratamento de quaisquer causas de falha secundária do enxerto são essenciais. Uma vez que o PGD é diagnosticado, a farmacoterapia deve ser otimizada com inotrópicos, vasopressores e vasodilatadores pulmonares inalatórios. Se a instabilidade hemodinâmica persistir, o início precoce de SCM é recomendado, primeiro com um BIA, seguido por DAV temporário ou ECMO, conforme necessário³¹. Se não houver evidência de recuperação do enxerto e SCM não puder ser desmamado após vários dias, o retransplante pode ser considerado²⁸.

6.6 Falha ventricular direita

Quando a falha do VD (RVF) ocorre dentro de 24 horas do transplante, sem uma causa conhecida, é classificada como PGD-RV. No entanto, RVF no período pós-transplante pode frequentemente ser atribuída a condições conhecidas, como hipertensão pulmonar, isquemia e arritmias.

Essas condições são consideradas causas de disfunção secundária do enxerto³¹.

6.7 Fatores de risco

A má perfusão do VD pode resultar de êmbolos aéreos na artéria coronária direita, proteção inadequada no bypass e hipotensão. O VD do doador pode sofrer estressores específicos do transplante adicionais, como tempo de isquemia fria, lesão de reperfusão, obstrução mecânica no nível da anastomose da artéria pulmonar e incompatibilidade de tamanho doador-receptor. Muitos receptores têm hipertensão pulmonar preexistente. O VD do doador implantado, anteriormente ingênuo a PAP elevado, agora deve ejetar contra o aumento da pós-carga.

A hipertensão pulmonar pode ser estimulada por hipercarbia, hipóxia, acidose e reações de protamina. Também ocorrem grandes mudanças de volume intraoperatório. O VD de parede fina é muito sensível a mudanças agudas de pressão e volume, levando à dilatação do VD, diminuição da contratilidade e regurgitação tricúspide (RT). No pós-operatório, a lesão do VD pode persistir com hipotensão refratária, devido a choque vasodilatador, distúrbios ácido-base recorrentes e perda contínua de sangue com transfusão subsequente^{36,37}.

6.8 Diagnóstico

A RVF deve ser suspeitada em um paciente hemodinamicamente instável com PVC elevada, CO diminuído e PCWP normal. A ecocardiografia é considerada a melhor ferramenta de diagnóstico. Além da avaliação qualitativa do movimento da parede do VD por ETE, o VD pode ser avaliado quantitativamente por uma série de parâmetros. A dilatação do anel tricúspide está frequentemente presente, e a RT resultante pode ser visualizada usando Doppler de fluxo colorido³⁸. A sobrecarga de pressão e volume do VD pode resultar em um desvio para a esquerda do septo interventricular e um VE em "formato de D". O VE também pode parecer subpreenchido, devido à interdependência ventricular^{36,37}.

6.9 Profilaxia e tratamento

A profilaxia contra a RVF é iniciada no centro cirúrgico e continuada por vários dias após o transplante, independentemente da presença de disfunção real do VD. Tanto a hipo quanto a hipervolemia do VD devem ser evitadas, com administração criteriosa de fluidos e sangue, diurese agressiva e UF/RRT precoce. Grandes pressões inspiratórias ou pressão expiratória final autopositiva (auto-PEEP) durante a ventilação mecânica podem reduzir o retorno venoso e resultar em hipovolemia relativa. As configurações do ventilador devem ser ajustadas para atingir ventilação e oxigenação adequadas usando as pressões mais baixas³⁷.

O suporte inotrópico é fornecido com infusões de epinefrina, dopamina, milrinona e/ou dobutamina. Os vasopressores podem ser titulados

para atingir a pressão arterial média (PAM) adequada. A hipocalcemia deve ser corrigida, pois está associada à diminuição da contratilidade. Vasodilatadores pulmonares inalatórios são usados para reduzir a pós-carga do VD. O óxido nítrico inalatório (iNO) é um radical livre de oxigênio, que promove o relaxamento do músculo liso vascular, resultando em vasodilatação. O iNO pode levar à metemoglobinemia³⁹.

Epoprostenol ou prostaciclina (PGI₂) e iloprost, um análogo sintético de PGI₂, causam vasodilatação direta dos leitos vasculares pulmonares. Ambos podem causar inibição da agregação plaquetária com risco aumentado de sangramento. Importante mencionar que o epoprostenol é contraindicado em pacientes com disfunção grave do VE, pois aumenta a mortalidade⁴⁰. Todos os três agentes são eficazes na redução da PAP e no aumento do CO³⁹.

Os vasodilatadores pulmonares inalatórios são preferidos aos medicamentos intravenosos, pois têm efeitos mínimos na pressão arterial sistêmica³⁹. Elevações dinâmicas na PAP devem ser evitadas, garantindo oxigenação e ventilação adequadas e estado ácido-base normal. Se a RVF se desenvolver ou piorar apesar do tratamento médico máximo, o SCM deve receber um BIA, RVAD temporário ou ECMO^{28,37}.

7. ARRITMIAS

Anormalidades de condução no receptor de transplante cardíaco são multifatoriais e podem estar relacionadas à fisiologia do transplante, técnica cirúrgica e complicações relacionadas ao procedimento, como rejeição e vasculopatia do aloenxerto cardíaco (CAV).

7.1 Mecanismo

O coração transplantado desnervado não exibe comportamento autonômico normal ou resposta a medicamentos. A perda de entrada parassimpática do nervo vago resulta em uma frequência cardíaca de repouso mais alta para receptores de transplante, tipicamente 90 a 100 batimentos por minuto. Também é improvável que os pacientes experimentem angina em resposta à isquemia, devido à perda da sinalização eferente. A reinervação cardíaca pode ser possível vários anos após o transplante, mas os relatos são variáveis³¹. Algumas anormalidades de condução estão relacionadas à técnica cirúrgica do transplante. Na técnica biatrial, uma porção do átrio direito (AD) do receptor é anastomosada ao AD do doador e isso está associado ao risco de lesão ao nó sinoatrial³².

A técnica biatrial está associada a um risco aumentado de arritmias atriais³². Esses pacientes também apresentam taxas mais altas de bradiarritmias, que requerem implante de marcapasso permanente e mortalidade ligeiramente pior do que pacientes submetidos a transplante bicaval^{41,42}. O uso da técnica bicaval, na qual as veias cavas do doador são anastomosadas às veias cavas do receptor, está aumentando⁴².

7.2 Arritmias atriais

Arritmias atriais, incluindo fibrilação atrial (FA), flutter atrial (AFL) e taquicardias supraventriculares, são o tipo mais comum de arritmia pós-transplante⁴³. Apesar de sua frequência, as arritmias atriais ocorrem em receptores de transplante ortotópico em uma taxa muito menor do que em outros pacientes pós-cirurgia cardíaca⁴⁴. A maioria dos episódios de FA ocorreu dentro de 2 semanas do transplante, enquanto o AFL se apresenta mais comumente após as primeiras 2 semanas. Uma proporção significativa de FA e AFL está associada à rejeição aguda e/ou vasculopatia do enxerto cardíaco (CAV), portanto, FA/AFL novo ou sustentado deve levar a um exame adequado^{43,45}.

7.3 Arritmias ventriculares

Arritmias ventriculares não são comuns, mas estão associadas ao aumento da mortalidade⁴⁷. Taquicardia ventricular (TV) anos após o transplante pode ser indicativa de CAV grave⁴⁸. A ISHLT recomenda angiografia coronária e biópsia endomiocárdica (BEM) para qualquer paciente com TV sustentada²⁸. O implante de CDI também deve ser considerado⁴⁷.

8. IMUNOSSUPRESSÃO

A terapia imunossupressora é essencial para a sobrevivência do enxerto após transplante ortotópico. A rejeição pode ocorrer a qualquer momento ao longo da vida do aloenxerto, desde rejeição hiperaguda imediatamente após a reperusão do aloenxerto até rejeição aguda durante todo o período pós-transplante ortotópico e rejeição crônica na forma de CAV. A rejeição aguda pode resultar de mecanismos celulares (mediados por células T) ou mediados por anticorpos⁴⁹.

A maioria dos medicamentos imunossupressores é projetada para combater a função e a proliferação das células T. Todos os tipos de rejeição estão associados a morbidade e mortalidade significativas. Portanto, medidas agressivas devem ser tomadas para prevenir e tratar a rejeição. A terapia imunossupressora, porém, vem com suas próprias complicações, mais notavelmente o risco aumentado de infecção e malignidade e efeitos colaterais tóxicos de medicamentos. A imunossupressão pode ser dividida em três fases distintas: terapia de indução, terapia de manutenção e tratamento da rejeição^{50,51}.

8.1 Terapia de indução

A terapia de indução é administrada nos estágios iniciais após transplante ortotópico e pode reduzir tanto a incidência de rejeição aguda quanto a progressão de CAV⁵²⁻⁵⁴. No entanto, a terapia de indução permanece controversa, pois um benefício de sobrevida global não foi demonstrado^{52,53}. A ISHLT não recomenda o uso rotineiro de agentes de indução, embora eles possam ser considerados em pacientes com

insuficiência renal para retardar o início de inibidores de calcineurina (CNIs) nefrotóxicos²⁸.

Pacientes com maior risco de rejeição – ou seja, pacientes sensibilizados, pacientes submetidos a retransplante e mulheres multiparas – também podem se beneficiar da terapia de indução com sobrevida melhorada. Quase metade de todos os pacientes submetidos a transplante recebem terapia de indução como parte de seu regime imunossupressor⁵⁵.

8.2 Medicamentos

Existem duas classes de medicamentos de indução: agentes depletors de células T e antagonistas do receptor de interleucina-2-alfa (IL-2 RA). A globulina antitímócito (ATG) é um anticorpo policlonal, que resulta na morte de células T por meio da citólise mediada por CD3, enquanto o alemtuzumabe é um anticorpo monoclonal humanizado de rato que causa a morte de células T e B, por meio de uma via mediada por CD52. Anticorpo monoclonal quimérico (camundongo/humano) IL-2 RA, o basiliximabe reduz a proliferação de células T⁵⁰. A ATG pode resultar em síndrome de liberação de citocina, doença do soro e citopenias. Além disso, a infecção ocorre mais frequentemente com ATG do que com basiliximabe ou sem indução, sendo o basiliximabe geralmente bem tolerado⁵⁶.

8.3 Eficácia

A eficácia da terapia de indução não é clara, pois os dados são mistos. Meta-análises não conseguiram demonstrar um benefício claro de um agente sobre outro ou sobre nenhum agente de indução^{53,55}. Pode haver um benefício de sobrevivência apenas para pacientes com risco muito alto de morte por rejeição⁵⁵. Uma análise recente de grande volume do registro ISHLT demonstrou um benefício de sobrevivência de 5 e 10 anos com ATG sobre basiliximabe⁵⁷, mas outros estudos não conseguiram mostrar nenhuma diferença^{58,59}.

8.4 Manutenção

A imunossupressão de manutenção visa prevenir a rejeição aguda. As quatro classes de medicamentos usados para manutenção incluem: CNIs, antimetabólitos, corticosteroides e inibidores do sinal de proliferação (PSIs). Mais de 80% dos pacientes estão em um regime que inclui tacrolimus (um CNI), micofenolato mofetil (MMF) – um antimetabólito – e prednisona, pois esta combinação é a mais eficaz na prevenção da rejeição⁶⁰. A abordagem geral para imunossupressão envolve uma estratégia agressiva logo após o transplante, com uma diminuição gradual da intensidade ao longo do tempo²⁸.

Os inibidores de calcineurina CNIs levam à inibição da transcrição da interleucina-2, o que acaba por interferir na proliferação de células T⁵⁰. Tacrolimus e ciclosporina são os dois CNIs atualmente em uso, embora o tacrolimus tenha efetivamente substituído a ciclosporina como agente preferido. O tacrolimus está associado a uma menor incidência de rejeição

do que a ciclosporina, embora as taxas de sobrevivência sejam semelhantes⁶¹.

Os efeitos colaterais do tacrolimus são mais bem tolerados do que os da ciclosporina, correspondentes a menores taxas de hipertensão e hiperlipidemia, mas também a aumento do risco de diabetes mellitus. As taxas de nefrotoxicidade, neurotoxicidade, infecção e malignidade são comparáveis entre os dois medicamentos⁶².

A ISHLT recomenda um CNI como um componente fundamental para o regime imunossupressor. O tacrolimus deve ser iniciado imediatamente após o transplante ortotópico, a menos que o início tenha sido adiado devido à insuficiência renal crônica, caso em que a imunossupressão de indução deve ser considerada. Os níveis séricos de tacrolimus devem ser monitorados com frequência para orientar a dosagem. Se um paciente apresentar efeitos colaterais intoleráveis, diminuir a dose, mudar para um CNI diferente ou adicionar um PSI pode ser útil ²⁸.

8.5 Antimetabólitos

Os antimetabólitos são usados em conjunto com CNIs para imunossupressão de manutenção. Azatioprina e MMF interferem na síntese de purina de novo e na replicação do DNA, levando à inibição da proliferação de células T e B. O MMF se tornou o agente preferido, pois está associado a menos rejeição e melhor sobrevida do que a azatioprina⁶³.

8.6 Corticosteroides

Os corticosteroides são o terceiro componente da chamada terapia tripla de imunossupressão de manutenção. Funcionam por meio de múltiplos mecanismos de ação para gerar uma profunda resposta anti-inflamatória e anti-imune. O perfil de efeitos colaterais é extenso e inclui hipertensão, má cicatrização de feridas e diabetes mellitus, entre outros⁵¹. Corticosteroides são administrados em doses muito altas, começando intraoperatoriamente, para atenuar a resposta imunológica do receptor. Uma redução agressiva é iniciada logo depois. Para reduzir o risco de efeitos colaterais, devem ser feitas tentativas de desmamar completamente os esteroides quando o risco de rejeição for baixo²⁸.

8.7 Inibidores do sinal de proliferação

Os PSIs são a quarta classe de medicamentos que, às vezes, são incluídos no regime de manutenção. O mecanismo de ação do sirolimus e do everolimus envolve interferir na sinalização celular para resultar na diminuição da proliferação de linfócitos T e B⁵¹. Os PSIs não são recomendados como terapia de manutenção inicial em receptores de transplante ortotópico, devido às maiores taxas de rejeição e outros efeitos colaterais nos primeiros seis meses²⁸. Em pacientes com disfunção renal significativa, a troca de CNI nefrotóxico para PSI, ou simplesmente a redução da dose de CNI após o início do PSI, pode levar a melhorias na função

renal⁶⁴. No entanto, esses benefícios podem não ser sustentados no acompanhamento de longo prazo⁶⁵.

9. REJEIÇÃO AGUDA

A rejeição aguda é um contribuinte significativo para a mortalidade, sendo responsável por até 12% de todas as mortes em 1-3 anos após o transplante. Tanto o maior número de episódios de rejeição por paciente quanto os maiores graus de gravidade da rejeição se correlacionam com a diminuição da sobrevida⁶⁶.

As mortes relacionadas à rejeição aguda são mais comuns em receptores mais jovens, com idade entre 18 e 29 anos, e diminuem com o aumento da idade^{67,68}. A vigilância de rotina por EMB é realizada com frequência no período pós-transplante inicial e em intervalos cada vez maiores se nenhuma rejeição for detectada. A EMB também deve ser obtida com qualquer suspeita de rejeição. A rejeição aguda pode ser causada por rejeição celular aguda (RCA), rejeição mediada por anticorpos (RAM) ou um padrão de rejeição mista²⁸.

10. REJEIÇÃO CELULAR AGUDA

A maioria dos episódios de rejeição é causada por RAC, um processo mediado por células T caracterizado pela infiltração de células inflamatórias, incluindo linfócitos, macrófagos e eosinófilos, que leva à necrose dos miócitos. Essas sequelas podem ser visualizadas em tecido obtido de EMB⁴⁹.

10.1 Tratamento

A ISHLT publicou diretrizes sobre como abordar a RAC após o transplante cardíaco. Todos os pacientes sintomáticos devem ser hospitalizados e tratados, independentemente da gravidade da rejeição, com pacientes hemodinamicamente instáveis sendo admitidos na UTI. A terapia inicial recomendada para rejeição sintomática é com o uso de corticosteroides IV em altas doses. A ATG pode ser adicionada para instabilidade hemodinâmica ou se não houver resposta clínica aos esteroides dentro de 12 a 24 horas³.

Cuidados de suporte com inotrópicos, SCM e vasopressores podem ser necessários para tratar choque cardiogênico ou vasodilatador. Profilaxia antimicrobiana adicional contra infecções oportunistas é necessária no contexto de imunossupressão agressiva. A imunossupressão de manutenção deve ser ajustada, conforme apropriado, para reduzir o risco de rejeição recorrente. A EMB de acompanhamento, realizada 1-2 semanas após o tratamento, e o monitoramento serial da função cardíaca com ecocardiografia são úteis para determinar a eficácia do tratamento²⁸.

A rejeição mediada por anticorpos AMR é iniciada por anticorpos desenvolvidos contra o endotélio capilar do aloenxerto. A cascata do complemento é ativada, e alterações histológicas e imunopatológicas subsequentes levam a lesão vascular, coagulação e morte do tecido. Além

disso, a disfunção clínica do enxerto, na forma de função cardíaca reduzida que requer inotrópicos e/ou SCM, pode ocorrer. A AMR é confirmada a partir de achados em EMBs^{69,70}.

10.2 Incidência

A ISHLT não coleta dados específicos sobre os diferentes tipos de rejeição. Além disso, mais da metade de todos os centros de transplante continuam a diagnosticar RAM com base na presença de disfunção cardíaca e na ausência de infiltrados celulares na EMB⁷¹. Portanto, entender a incidência de RAM e seus resultados associados é difícil. As incidências relatadas variam de 10% a 40%⁷². Entre 19% e 97% dos pacientes diagnosticados com RAM terão anticorpos específicos do doador em seu soro no momento do diagnóstico. Não há terapias direcionadas para prevenir RAM, por isso, ela continua a contribuir para a morbidade e mortalidade de receptores de transplante ortotópico^{73,74}.

10.3 Fatores de risco

Mulheres, particularmente mulheres multíparas, são mais propensas a desenvolver RAM, assim como pacientes CMV-positivos e aqueles com histórico de transplante anterior, com DAV pré-transplante e com anticorpo reativo elevado, no painel pré-transplante, ou novos anticorpos anti-HLA circulantes pós-transplante^{69,74}. Há uma correlação significativa entre episódios de RAC grave e o desenvolvimento subsequente de aloanticorpos, sugerindo que o RAC aumenta o risco de AMR^{75,76}.

10.4 Tratamento

Não está claro se a AMR assintomática deve ser tratada⁷¹. Mas, devido ao aumento das taxas de CAV e mortalidade com AMR assintomática, pode ser razoável tratar todos os casos de AMR⁷⁷. As diretrizes da ISHLT para o tratamento de AMR recomendam terapia imunossupressora agressiva, incluindo corticosteroides IV em altas doses e terapia citolítica. Plasmaferese ou IVIG podem ser usados para remover ou inativar os anticorpos ofensivos²⁸.

Se houver comprometimento hemodinâmico, inotrópicos IV, vasopressores e/ou SCM podem ser necessários para dar suporte à função do enxerto. A anticoagulação sistêmica pode reduzir o risco de trombo intracardíaco ou intravascular^{28,69}. A EMB de acompanhamento deve ser realizada após várias semanas, com biópsias seriadas até que os achados imunopatológicos sejam resolvidos. Rituximabe, um anticorpo monoclonal contra o marcador de células B pan CD20, é algumas vezes usado para AMR refratária. Se o tratamento não for bem-sucedido, o retransplante pode ser considerado, mas os resultados não são promissores⁶⁹.

REFERÊNCIAS

1. Demiralp G, Arrigo RT, Cassara C, Johnson MR. Heart Transplantation-Postoperative Considerations. *Crit Care Clin.* 2024;40:137–57.
2. Stolf NAG. History of Heart Transplantation: A Hard and Glorious Journey. *Braz J Cardiovasc Surg.* 2017;32:423–7.
3. DeFilippis EM, Kransdorf EP, Jaiswal A, Zhang X, Patel J, Kobashigawa JA, et al. Detection and management of HLA sensitization in candidates for adult heart transplantation. *J Heart Lung Transplant.* 2023;42:409–22.
4. Bergenfeldt H, Andersson B, Bucin D, Stehlik J, Edwards L, Radegran G, et al. Outcomes after ABO-incompatible heart transplantation in adults: A registry study. *J Heart Lung Transplant.* 2015;34:892–8.
5. Firoz A, Geier S, Yanagida R, Hamad E, Rakita V, Zhao H, et al. Heart Transplant Human Leukocyte Antigen Matching in the Modern Era. *J Card Fail.* 2023; Epub ahead of print.
6. Gavroy B, Timmermans T, Van Caenegem O, Mastrobuoni S, Jacquet L, Latinne D, et al. Significance of HLA matching and anti-HLA antibodies in heart transplant patients receiving induction therapy? *Transpl Immunol.* 2022;75:101706.
7. Tatum R, Briasoulis A, Tchantchaleishvili V, Massey HT. Evaluation of donor heart for transplantation. *Heart Fail Rev.* 2022;27:1819–27.
8. Guglin M, Kozaily E, Kittleson MM. Choosing wisely: Incorporating appropriate donor-recipient size matching in heart transplantation. *Heart Fail Rev.* 2023;28:967–75.
9. Kransdorf EP, Kittleson MM, Benck LR, Patel JK, Chung JS, Esmailian F, et al. Predicted heart mass is the optimal metric for size match in heart transplantation. *J Heart Lung Transplant.* 2019;38:156–65.
10. Miller RJH, Hedman K, Amsallem M, Tulu Z, Kent W, Fatehi-Hassanabad A, et al. Donor and Recipient Size Matching in Heart Transplantation With Predicted Heart and Lean Body Mass. *Semin Thorac Cardiovasc Surg.* 2022;34:158–67.
11. Kasturi S, Kumaran T, Shetty V, Punnen J, Subramanya S, Raghuraman B, et al. Oversized donor heart transplantation-clinical experience with an underestimated problem. *Indian J Thorac Cardiovasc Surg.* 2021;37:631–8.

12. Khush KK, Cherikh WS, Chambers DC, Harhay MO, Hayes D Jr, Hsich E, 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*. 2019;38:1056–66.
13. Pradegan N, Gallo M, Fabozzo A, Toscano G, Tarzia V, Gerosa G. Nonischemic Donor Heart Preservation: New Milestone in Heart Transplantation History. *ASAIO J*. 2023;69:725–33.
14. Kim ST, Helmers MR, Iyengar A, Han JJ, Patrick WL, Weingarten N, et al. Interaction between donor obesity and prolonged donor ischemic time in heart transplantation. *J Cardiol*. 2022;80:351–7.
15. Reich HJ, Kobashigawa JA, Aintablian T, Ramzy D, Kittleson MM, Esmailian F. Effects of Older Donor Age and Cold Ischemic Time on Long-Term Outcomes of Heart Transplantation. *Tex Heart Inst J*. 2018;45:17–22.
16. Tang PC, Wu X, Zhang M, Likosky D, Haft JW, Lei I, et al. Determining optimal donor heart ischemic times in adult cardiac transplantation. *J Card Surg*. 2022;37:2042–50.
17. Nilsson J, Jernryd V, Qin G, Paskevicius A, Metzsch C, Sjöberg T, et al. A nonrandomized open-label phase 2 trial of nonischemic heart preservation for human heart transplantation. *Nat Commun*. 2020;11:2976.
18. Liu J, Yang BQ, Itoh A, Masood MF, Hartupée JC, Schilling JD. Impact of New UNOS Allocation Criteria on Heart Transplant Practices and Outcomes. *Transplant Direct*. 2021;7:e642.
19. Immohr MB, Aubin H, Westenfeld R, Erbel-Khurtsidze S, Tudorache I, Akhyari P, et al. Heart Transplantation of the Elderly-Old Donors for Old Recipients: Can We Still Achieve Acceptable Results? *J Clin Med*. 2022;11:929.
20. Roig E, Almenar L, Crespo-Leiro M, Segovia J, Mirabet S, Delgado J, et al. Heart transplantation using allografts from older donors: Multicenter study results. *J Heart Lung Transplant*. 2015;34:790–6.
21. Prieto D, Correia P, Baptista M, Antunes MJ. Outcome after heart transplantation from older donor age: Expanding the donor pool. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2015;47:672–8.
22. Siddiqi HK, Schlendorf KH. Hepatitis C Positive Organ Donation in Heart Transplantation. *Curr Transplant Rep*. 2021;8:359–67.

23. Kim ST, Iyengar A, Helmers MR, Weingarten N, Rekhtman D, Song C, et al. Outcomes of COVID-19-Positive Donor Heart Transplantation in the United States. *J Am Heart Assoc.* 2023;12:e029178.
24. Gernhofer YK, Bui QM, Powell JJ, Perez PM, Jones J, Batchinsky AI, et al. Heart transplantation from donation after circulatory death: Impact on waitlist time and transplant rate. *Am J Transplant.* 2023;23:1241–55.
25. Urban M, Moody M, Lyden E, Kinen L, Castleberry AW, Siddique A, et al. Impact of donation after circulatory death heart transplantation on waitlist outcomes and transplantation activity. *Clin Transplant.* 2023;37:e14942.
26. Fu S, Inampudi C, Ramu B, Gregoski MJ, Atkins J, Jackson GR, et al. Impact of Donor Hemodynamics on Recipient Survival in Heart Transplantation. *J Card Fail.* 2023;29:1288–95.
27. Maning J, Blumer V, Hernandez G, Acuna E, Li H, Chaparro S V. Bicaval vs biatrial anastomosis techniques in orthotopic heart transplantation: An updated analysis of the UNOS database. *J Card Surg.* 2020;35:2242–7.
28. 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 Transpl* 2010;29(8):914e56.
29. Chandraratna PA, Mohar DS, Sidarous PF. Role of echocardiography in the treatment of cardiac tamponade. *Echocardiography* 2014;31(7):899e910.
30. Lancellotti P, Price S, Edvardsen T, et al. The use of echocardiography in acute cardiovascular care: recommendations of the European Association of Cardiovascular Imaging and the acute cardiovascular care association. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2015;16(2):119e46.
31. Kobashigawa J, Zuckermann A, Macdonald P, et al. Report from a consensus conference on primary graft dysfunction after cardiac transplantation. *J Heart Lung Transpl* 2014;33(4):327e40.
32. Segovia J, Cosio MD, Barcelo JM, et al. RADIAL: a novel primary graft failure risk score in heart transplantation. *J Heart Lung Transpl* 2011;30(6):644e51.
33. Cosio Carmena MD, Gomez Bueno M, Almenar L, et al. Primary graft failure after heart transplantation: characteristics in a contemporary cohort and performance of the RADIAL risk score. *J Heart Lung Transpl* 2013;32(12):1187e95.

34. Russo MJ, Iribarne A, Hong KN, et al. Factors associated with primary graft failure after heart transplantation. *Transplantation* 2010;90(4):444e50.
35. Kwon MH, Wong SY, Ardehali A, et al. Primary graft dysfunction does not lead to increased cardiac allograft vasculopathy in surviving patients. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2013;145(3):869e73.
36. Harjola VP, Mebazaa A, Celutkienė J, et al. Contemporary management of acute right ventricular failure: a statement from the heart failure association and the working group on pulmonary circulation and right ventricular function of the European Society of Cardiology. *Eur J Heart Fail* 2016;18(3):226e41.
37. Haddad F, Couture P, Tousignant C, et al. The right ventricle in cardiac surgery, a perioperative perspective: II. Pathophysiology, clinical importance, and management. *Anesth Analg* 2009;108(2):422e33.
38. Rudski LG, Lai WW, Afilalo J, et al. Guidelines for the echocardiographic assessment of the right heart in adults: a report from the American Society of Echocardiography endorsed by the European Association of Echocardiography, a registered branch of the European Society of Cardiology, and the Canadian Society of Echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr* 2010;23(7):685e713.
39. Khan TA, Schnickel G, Ross D, et al. A prospective, randomized, crossover pilot study of inhaled nitric oxide versus inhaled prostacyclin in heart transplant and lung transplant recipients. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2009;138(6):1417e24.
40. Califf RM, Adams KF, McKenna WJ, et al. A randomized controlled trial of epoprostenol therapy for severe congestive heart failure: the Flolan International Randomized Survival Trial (FIRST). *Am Heart J* 1997;134(1):44e54.
41. Cantillon DJ, Tarakji KG, Hu T, et al. Long-term outcomes and clinical predictors for pacemaker-requiring bradyarrhythmias after cardiac transplantation: analysis of the UNOS/OPTN cardiac transplant database. *Heart Rhythm* 2010;7(11):1567e71.
42. Davies RR, Russo MJ, Morgan JA, et al. 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):700-8, 8 e1e2.
43. Vaseghi M, Boyle NG, Kedia R, et al. Supraventricular tachycardia after orthotopic cardiac transplantation. *J Am Coll Cardiol* 2008;51(23):2241e9.

44. Khan M, Kalahasti V, Rajagopal V, et al. Incidence of atrial fibrillation in heart transplant patients: long-term follow-up. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2006;17(8):827e31.
45. Ahmari SA, Bunch TJ, Chandra A, et al. Prevalence, pathophysiology, and clinical significance of post-heart transplant atrial fibrillation and atrial flutter. *J Heart Lung Transpl* 2006;25(1):53e60.
46. Dasari TW, Pavlovic-Surjancev B, Patel N, et al. Incidence, risk factors, and clinical outcomes of atrial fibrillation and atrial flutter after heart transplantation. *Am J Cardiol* 2010;106(5):737e41.
47. Chang HY, Lo LW, Feng AN, et al. Long-term follow-up of arrhythmia characteristics and clinical outcomes in heart transplant patients. *Transpl Proc* 2013;45(1):369e75.
48. Thajudeen A, Stecker EC, Shehata M, et al. Arrhythmias after heart transplantation: mechanisms and management. *J Am Heart Assoc* 2012;1(2), e001461.
49. Stewart S, Winters GL, Fishbein MC, et al. Revision of the 1990 working formulation for the standardization of nomenclature in the diagnosis of heart rejection. *J Heart Lung Transpl* 2005;24(11):1710e20.
50. Lindenfeld J, Miller GG, Shakar SF, et al. Drug therapy in the heart transplant recipient: part I: cardiac rejection and immunosuppressive drugs. *Circulation* 2004;110(24):3734e40.
51. Lindenfeld J, Miller GG, Shakar SF, et al. Drug therapy in the heart transplant recipient: part II: immunosuppressive drugs. *Circulation* 2004;110(25):3858e65.
52. Emin A, Rogers CA, Thekkudan J, et al. Antithymocyte globulin induction therapy for adult heart transplantation: a UK National study. *J Heart Lung Transpl* 2011;30(7):770e7.
53. Penninga L, Moller CH, Gustafsson F, et al. Immunosuppressive T-cell antibody induction for heart transplant recipients. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;(12), CD008842.
54. Azarbal B, Cheng R, Vanichsarn C, et al. Induction therapy with antithymocyte globulin in patients undergoing cardiac transplantation is associated with decreased coronary plaque progression as assessed by intravascular ultrasound. *Circ Heart Fail* 2016;9(1), e002252.

55. Ensor CR, Cahoon Jr WD, Hess ML, et al. Induction immunosuppression for orthotopic heart transplantation: a review. *Prog Transpl* 2009;19(4):333e41. quiz 42.
56. Chang DH, Kittleson MM, Kobashigawa JA. Immunosuppression following heart transplantation: prospects and challenges. *Immunotherapy* 2014;6(2):181e94.
57. Ansari D, Lund LH, Stehlik J, et al. Induction with anti-thymocyte globulin in heart transplantation is associated with better long-term survival compared with basiliximab. *J Heart Lung Transpl* 2015;34(10):1283e91.
58. Whitson BA, Kilic A, Lehman A, et al. Impact of induction immunosuppression on survival in heart transplant recipients: a contemporary analysis of agents. *Clin Transpl* 2015;29(1):9e17.
59. Haddad M, Alghofaili FS, Fergusson DA, et al. Induction immunosuppression after heart transplantation: monoclonal vs. polyclonal antithymoglobulins. Is there a difference? *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 2005;4(5):415e9.
60. Teebken OE, Struber M, Harringer W, et al. Primary immunosuppression with tacrolimus and mycophenolate mofetil versus cyclosporine and azathioprine in heart transplant recipients. *Transpl Proc* 2002;34(4):1265e8.
61. Grimm M, Rinaldi M, Yonan NA, et al. Superior prevention of acute rejection by tacrolimus vs. cyclosporine in heart transplant recipientsea large European trial. *Am J Transpl* 2006;6(6):1387e97.
62. Ye F, Ying-Bin X, Yu-Guo W, et al. Tacrolimus versus cyclosporine microemulsion for heart transplant recipients: a metaanalysis. *J Heart Lung Transpl* 2009;28(1):58e66.
63. Keogh A. Long-term benefits of mycophenolate mofetil after heart transplantation. *Transplantation* 2005;79(3):S45e6.
64. Kaplinsky E, Gonzalez-Costello J, Manito N, et al. Renal function improvement after conversion to proliferation signal inhibitors during long-term follow-up in heart transplant recipients. *Transpl Proc* 2012;44(9):2564e6.
65. Guethoff S, Stroeh K, Grinninger C, et al. De novo sirolimus with low-dose tacrolimus versus full-dose tacrolimus with mycophenolate mofetil after heart transplantatione8-year results. *J Heart Lung Transpl* 2015;34(5):634e42.

66. Soderlund C, Ohman J, Nilsson J, et al. Acute cellular rejection the first year after heart transplantation and its impact on survival: a single-centre retrospective study at Skane University Hospital in Lund 1988e2010. *Transpl Int* 2014;27(5):482e92.
67. Wever-Pinzon O, Edwards LB, Taylor DO, et al. Association of recipient age and causes of heart transplant mortality: implications for personalization of post-transplant management-An analysis of the International Society for Heart and Lung Transplantation Registry. *J Heart Lung Transpl* 2017;36(4):407e17.
68. George JF, Taylor DO, Blume ED, et al. Minimizing infection and rejection death: clues acquired from 19 years of multiinstitutional cardiac transplantation data. *J Heart Lung Transpl* 2011;30(2):151e7.
69. Colvin MM, Cook JL, Chang P, et al. Antibody-mediated rejection in cardiac transplantation: emerging knowledge in diagnosis and management: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation* 2015;131(18):1608e39.
70. Berry GJ, Burke MM, Andersen C, et al. The 2013 International Society for Heart and Lung Transplantation Working Formulation for the standardization of nomenclature in the pathologic diagnosis of antibody-mediated rejection in heart transplantation. *J Heart Lung Transpl* 2013;32(12):1147e62.
71. Kobashigawa J, Crespo-Leiro MG, Ensminger SM, et al. Report from a consensus conference on antibody-mediated rejection in heart transplantation. *J Heart Lung Transpl* 2011;30(3):252e69.
72. Subherwal S, Kobashigawa JA, Cogert G, et al. Incidence of acute cellular rejection and non-cellular rejection in cardiac transplantation. *Transpl Proc* 2004;36(10):3171e2.
73. Ho EK, Vlad G, Vasilescu ER, et al. Pre- and posttransplantation allosensitization in heart allograft recipients: major impact of de novo alloantibody production on allograft survival. *Hum Immunol* 2011;72(1):5e10.
74. Zhang Q, Cecka JM, Gjertson DW, et al. HLA and MICA: targets of antibody-mediated rejection in heart transplantation. *Transplantation* 2011;91(10):1153e8.
75. Tambur AR, Pamboukian SV, Costanzo MR, et al. The presence of HLA-directed antibodies after heart transplantation is associated with poor allograft outcome. *Transplantation* 2005;80(8):1019e25.

76. Shahzad K, Aziz QA, Leva JP, et al. New-onset graft dysfunction after heart transplantation incidence and mechanism related outcomes. *J Heart Lung Transpl* 2011;30(2):194e203.

77. Kfoury AG, Hammond ME, Snow GL, et al. Cardiovascular mortality among heart transplant recipients with asymptomatic antibody-mediated or stable mixed cellular and antibody-mediated rejection. *J Heart Lung Transpl* 2009;28(8):781e4.

CAPÍTULO 23

AVANÇOS NA COMPREENSÃO DAS DISLIPIDEMIAS E A INFLUÊNCIA DO COLESTEROL RESIDUAL NO RISCO CARDIOVASCULAR

Thiago Rabello Santos

RESUMO

O gerenciamento das dislipidemias tem sido tradicionalmente focado na redução do colesterol LDL (lipoproteína de baixa densidade) como estratégia primária para a prevenção de eventos cardiovasculares. No entanto, evidências crescentes indicam que outros componentes lipídicos, como o colesterol residual, desempenham um papel significativo no risco cardiovascular, especialmente em pacientes com dislipidemia aterogênica. O colesterol residual, presente nas lipoproteínas ricas em triglicerídeos (VLDL e remanescentes de quilomícrons), tem sido associado ao desenvolvimento e progressão da aterosclerose, independentemente dos níveis de LDL. Estudos indicam que indivíduos com níveis elevados de colesterol residual apresentam maior risco de eventos cardiovasculares, mesmo quando os valores de LDL estão dentro da faixa-alvo recomendada. Além disso, em pacientes com síndrome metabólica e diabetes tipo 2, a presença de lipoproteínas remanescentes contribui para um estado pró-inflamatório e pró-trombótico, aumentando ainda mais o risco cardiovascular. Diante desse cenário, novas abordagens terapêuticas vêm sendo exploradas para otimizar o manejo das dislipidemias. O uso de terapias combinadas, como estatinas associadas a inibidores da PCSK9, fibratos e ômega-3, tem se mostrado promissor na redução do colesterol residual e dos triglicerídeos, melhorando o perfil lipídico global. Além disso, estratégias dietéticas e mudanças no estilo de vida continuam a desempenhar um papel fundamental na redução da carga lipídica aterogênica. O reconhecimento do colesterol residual como um fator de risco cardiovascular independente reforça a necessidade de uma abordagem mais abrangente no tratamento das dislipidemias. A implementação de novos marcadores lipídicos na prática clínica pode auxiliar na identificação de pacientes com maior risco residual, permitindo intervenções mais personalizadas e eficazes. Dessa forma, o foco no gerenciamento da dislipidemia deve ir além da simples redução do LDL, integrando a avaliação e o controle do colesterol residual como parte essencial da prevenção cardiovascular.

Palavras-chave: Dislipidemias. Colesterol LDL. Triglicerídeos. Lipoproteínas. Aterosclerose

1. INTRODUÇÃO

O colesterol de lipoproteína de baixa densidade (LDL-C) desempenha um papel fundamental na fisiopatologia da aterosclerose e é uma das principais causas de doença cardiovascular aterosclerótica (DCVA) – a principal causa de morbidade e mortalidade em todo o mundo¹. As principais diretrizes internacionais para o tratamento da dislipidemia recomendam o LDL-C como o principal alvo para a terapia de redução de lipídios (LLT)^{2,3}.

A American Association of Clinical Endocrinologists/American College of Endocrinology (AACE/ACE) recomenda metas de <100 mg/dL (2,6 mmol/L) e <70 mg/dL (1,8 mmol/L) para pacientes com alto e muito alto risco, respectivamente, para doença cardíaca coronária (DCC), enquanto a European Society of Cardiology/European Atherosclerosis Society (ESC/EAS) considera metas de <70 mg/dL (1,8 mmol/L) e <55 mg/dL (1,4 mmol/L), respectivamente^{2,3}. No entanto, os pacientes ainda apresentam risco residual de DCV mesmo quando níveis muito baixos de LDL-C são atingidos⁴.

Fatores inflamatórios, pró-trombóticos e metabólicos residuais podem causar eventos cardiovasculares recorrentes⁵. Por exemplo, fatores metabólicos como colesterol remanescente, altos níveis de triglicerídeos (TG) e lipoproteína(a) (Lp(a)) e baixos níveis de colesterol de lipoproteína de alta densidade (HDL-C) ainda podem existir após a redução do LDL-C, tornando-o, às vezes, um preditor impreciso de risco de DCV⁶.

O colesterol não lipoproteína de alta densidade (não-HDL-C), calculado como colesterol total (CT) menos HDL-C, surgiu como um marcador substituto superior para risco de DCV ao LDL-C e, consequentemente, um alvo adequado para o gerenciamento de risco de DCV⁷⁻¹⁰. Apesar de, há quase duas décadas, as o Third Adult Treatment Panel (ATP III), do National Cholesterol Education Program (NCEP)¹¹, orientar para que o não-HDL-C seja um alvo secundário para redução do risco de DCV, permanece uma lacuna significativa entre as recomendações das diretrizes atuais e a prática clínica^{7,12-14}.

2. LIPOPROTEÍNAS ATEROGÊNICAS, LDL-C E NÃO-HDL-C

As lipoproteínas que transportam a apolipoproteína B (apoB) são geralmente aterogênicas e incluem quilomícrons, lipoproteínas de densidade muito baixa (VLDL), lipoproteínas de densidade intermediária (IDL), lipoproteínas de baixa densidade (LDL) e Lp(a). As lipoproteínas aterogênicas, com um diâmetro de <70 nm, podem cruzar a barreira endotelial, acumular-se na parede arterial e iniciar a formação e progressão de placas ateroscleróticas³.

O LDL-C é uma medida da massa de colesterol transportada dentro das partículas de LDL¹⁵. Como o colesterol mais proeminente na circulação humana, o LDL-C elevado é indicativo de aterogênese e risco de DCV³. Evidências baseadas em coortes prospectivas, randomização

mendeliana e ensaios clínicos de redução de lipídios demonstraram uma associação linear entre os níveis de LDL-C e o desenvolvimento de aterosclerose^{3,16,17}. Embora os níveis de LDL-C sejam usados para estimar o LDL circulante no plasma, o LDL-C reflete apenas o nível de colesterol transportado pelas partículas de LDL e não o número de partículas de LDL³. Indivíduos com LDL pequeno e denso elevado – que é um tipo menor e mais aterogênico de partícula de LDL, do que a partícula grande e flutuante de LDL – podem ter um alto risco de DCV, apesar dos níveis baixos ou normais de LDL-C¹⁸.

O colesterol não-HDL representa o conteúdo geral de colesterol de VLDL, IDL, LDL e Lp(a) – ou seja, todas as lipoproteínas aterogênicas¹². Um estudo que usou dados do National Health and Nutrition Examination Surveys, de 2005 a 2010, avaliou a discordância entre altos níveis de colesterol não-HDL e colesterol LDL alto. Os resultados revelaram que, entre os indivíduos que tinham altos níveis de colesterol não-HDL, 9,7% tinham níveis normais de colesterol LDL. Esses indivíduos que tinham altos níveis de colesterol não-HDL e níveis normais de colesterol não-LDL foram comparados com indivíduos que tinham colesterol não-HDL e colesterol LDL normais. Foi descoberto que eles tinham maior probabilidade de serem mais velhos, homens, hispânicos e tinham fatores de risco aumentados para DCV, incluindo glicemia de jejum prejudicada e diabetes, bem como síndrome metabólica¹⁹.

Até certo ponto, o não-HDL-C é um refletor indireto do número de partículas LDL. Mesmo quando as partículas LDL são depletadas de colesterol, o colesterol é geralmente transferido para VLDL e, portanto, os níveis de não-HDL-C ainda capturam a massa geral de colesterol transportada pelas lipoproteínas LDL. Portanto, o número de partículas LDL é mais correlacionado com o não-HDL-C do que com o LDL-C¹⁵. Cada lipoproteína aterogênica carrega uma molécula de apoB. Portanto, a concentração de apoB é uma medida dos números de lipoproteínas aterogênicas, enquanto o não-HDL-C é uma medida do colesterol aterogênico. Estudos mostraram que o não-HDL-C se correlaciona mais com a apoB do que com o LDL-C²⁰. Por isso, o não-HDL-C é um substituto funcional aceitável para a apoB¹⁵.

Além do não-HDL-C, níveis elevados de Lp(a) demonstraram estar correlacionados com um risco aumentado de DCV aterosclerótica²¹. O efeito da Lp(a) no risco de DCV aterosclerótica é proporcional à concentração plasmática absoluta de Lp(a). Grandes reduções – pelo menos 40%, mas até 90% – podem ser necessárias para que efeitos benéficos sejam observados^{22,23}. Isso é muito maior do que as reduções necessárias para outras lipoproteínas aterogênicas, como o LDL-C. Essa redução substancial pode ser alcançada apenas em pacientes com níveis muito altos de Lp(a) e com o uso de terapias emergentes, por exemplo, oligonucleotídeos antisense^{22,23}.

3. MEDIÇÃO DOS NÍVEIS DE LDL-C E NÃO-HDL-C

A centrifugação preparativa de amostras de plasma é um método direto de medição de LDL-C, considerado padrão ouro, mas é caro e demorado. Métodos indiretos, como a equação de Friedewald, a equação de Martin/Hopkins e a equação de Sampson são mais eficazes em termos de tempo e custo, mas cada um desses métodos tem suas limitações. A equação de Friedewald – $\text{LDL-C} = (\text{TC}) - (\text{HDL-C}) - (\text{TG}/5)$ – requer uma amostra em jejum, e a precisão do cálculo é reduzida com níveis baixos de LDL-C ou níveis crescentes de TG^{24,25}. Embora as equações de Martin/Hopkins e Sampson sejam consideradas mais precisas do que a equação de Friedewald, o método de Martin/Hopkins pode não ser um método padronizado em todos os laboratórios, enquanto a equação de Sampson não foi amplamente validada²⁴.

Os níveis de colesterol não HDL podem ser derivados de painéis lipídicos padrão que medem os níveis de CT e HDL, sendo amostras de jejum desnecessárias^{7,19,26}. O cálculo para colesterol não HDL envolve a subtração do HDL do CT e a precisão não é afetada pela hipertrigliceridemia ou níveis baixos de LDL-C. Consequentemente, comparado com o LDL-C direto ou calculado, o colesterol não HDL mostra precisão melhorada para classificação de pontuação de risco de DCV entre indivíduos com níveis normais e elevados de TG^{7,19}.

4. NÃO-HDL-C: UM INDICADOR MAIS PRECISO DO RISCO?

Como o não-HDL-C é uma medida de todo o colesterol aterogênico, torna-se evidente que ele se correlacione com o risco de DCV, podendo ser um marcador e preditor de risco de DCV melhor do que o LDL-C. Estudos genéticos, estudos de coorte prospectivos, ensaios clínicos randomizados (ECRs) e meta-análises de ECRs indicam a importância de medir o não-HDL-C na previsão ou reflexão do risco de DCV, tanto na população em geral quanto entre pacientes tratados com LLT^{8,10}.

5. PREVENÇÃO PRIMÁRIA DE DCV

Estudos conduzidos em pacientes que estavam livres de DCV logo no início do estudo mostraram que níveis mais altos de não-HDL-C no início do estudo se correlacionaram com maior risco futuro de DCV²⁷⁻²⁹. Alguns desses estudos também compararam a eficácia do não-HDL-C, apoB e LDL-C na previsão do risco de DCV. A Emerging Risk Factors Collaboration³⁰ analisou registros de 302.430 indivíduos livres de doença vascular no início do estudo e descobriu que o não-HDL-C foi tão eficaz quanto o LDL-C direto na previsão do risco de DCV.

Outros estudos também demonstraram uma associação mais forte entre os níveis de colesterol não HDL ou apoB e LDL-C³⁰⁻³². Embora a capacidade do colesterol não HDL e apoB de prever o risco de DCV tenha variado entre os estudos, esses parâmetros lipídicos foram intercorrelacionados e semelhantes na previsão de futuros eventos de

DCV^{31,32}. Um estudo na Islândia que usou dados genéticos e clínicos de 269.334 indivíduos descobriu que o escore de risco genético do colesterol não HDL estava mais fortemente associado à doença arterial coronária do que o escore de risco genético do colesterol LDL. Nenhum outro escore de risco genético lipídico foi associado à DAC³³.

Além disso, no estudo Hisayama, que acompanhou prospectivamente 2.630 moradores da comunidade em Hisayama por, em média, 19 anos, uma análise de pacientes com e sem doença renal crônica (DRC) mostrou que um maior risco de DAC estava correlacionado com níveis séricos mais altos de colesterol não HDL. Essa correlação foi ainda mais forte em pacientes com DRC³⁴. A associação de níveis de colesterol não HDL com risco de DAC em pacientes com DRC é importante, pois pacientes com DRC apresentam alto risco de desenvolver DCV^{35,36}.

Além disso, estudos mostraram que usar níveis de LDL-C, como um marcador para risco de DCV nessa população de pacientes, pode não ser apropriado, embora as evidências existentes para isso sejam limitadas^{37,38}. Além disso, a dislipidemia é comum em pacientes com insuficiência renal crônica e pode contribuir para o desenvolvimento de DCV, indicando que o controle lipídico pode ser importante na prevenção de DCV em pacientes com DRC. Juntos, esses estudos sugerem que o colesterol não-HDL pode ser um marcador mais preciso para prevenção primária de DCV do que o colesterol LDL³⁹.

6. PREVENÇÃO SECUNDÁRIA DE DCV

Pacientes com DCV estabelecida recebendo LLT, que atingiram níveis-alvo de LDL-C, ainda podem apresentar eventos de DCV subsequentes⁴. No estudo PROVE-IT TIMI 22⁴⁰, as taxas de eventos de DCV em dois anos foram de 26,3% para a dose padrão de pravastatina e 22,4% para a dose alta de atorvastatina, apesar do alcance da meta de LDL-C no desfecho composto primário – morte por qualquer causa, IM, angina instável – exija hospitalização e revascularização. Além disso, mesmo pacientes recebendo LLT potente – como, por exemplo, estatinas com inibidores da proproteína convertase subtilisina/kexina tipo 9 [PCSK9i] – que atingem níveis de LDL-C tão baixos quanto 30 mg/dL ainda podem permanecer em risco de eventos de DCV⁴¹.

Um estudo de coorte prospectivo, em 13.015 pacientes recebendo terapia com estatina, relatou uma correlação entre apoB elevado e não-HDL-C, mas não LDL-C, com risco residual de infarto do miocárdio (IM) e mortalidade por todas as causas em pacientes recebendo LLT. Apesar dos níveis de LDL-C estarem abaixo da mediana, para pacientes cujos níveis de apoB estavam acima da mediana, o HR de mortalidade por todas as causas e IM foi de 1,21, enquanto para pacientes cujos níveis de apoB estavam abaixo da mediana foi de 1,49. Da mesma forma, quando o LDL-C permaneceu abaixo da mediana, o HR de mortalidade por todas as causas e

IM para pacientes cujos níveis de não-HDL-C estavam acima da mediana versus abaixo da mediana foram 1,18 e 1,78, respectivamente⁴².

Dados de uma meta-análise, que incluiu dados de 233.455 indivíduos em 12 estudos independentes, estimou que 300 mil eventos de DCV a mais seriam prevenidos ao avaliar o não-HDL-C em vez do LDL-C, e 500 mil eventos de DCV a mais ao analisar o apoB em vez do não-HDL-C⁴³.

O Multinational Cardiovascular Risk Consortium²⁹, integrado por países da Europa, Austrália e América do Norte, analisou dados de 398.846 indivíduos livres de DCV logo no início e estabeleceu um modelo para avaliar o risco de DCV ou acidente vascular cerebral isquêmico pela redução do colesterol não HDL. Os autores descobriram que a redução do colesterol não HDL estava associada a um menor risco de DCV aos 75 anos de idade.

Com base nesse modelo, uma redução de 50% no nível de colesterol não HDL em pessoas com idade ≤ 45 anos com ≥ 2 fatores de risco e com colesterol não HDL de 3,7-4,8 mmol/L poderia reduzir o risco de DCV a longo prazo de 15,6% para 3,6% em mulheres (diferença de 12%) e de 28,8% para 6,4% em homens (diferença de 22,4%), com uma redução de risco relativo (RRR) de 77% em mulheres e 78% em homens. As maiores reduções absolutas no risco de DCV foram associadas à idade mais jovem, ≥ 2 fatores de risco e sexo masculino²⁹.

7. RISCO RESIDUAL ASSOCIADO À DISLIPIDEMIA ATEROGÊNICA

7.1 Colesterol LDL

TC e LDL-C foram os primeiros lipídios identificados como responsáveis pela DCV aterosclerótica (DCVA). Inicialmente, TC e LDL-C não foram amplamente aceitos como um fator de risco, mas estudos com estatinas que reduziram os níveis de TC e LDL-C apoiaram a teoria lipídica da aterosclerose. Hoje, o LDL-C continua sendo o principal alvo terapêutico para o tratamento e prevenção da DCVA, mas não deve ser o único. As estatinas são medicamentos redutores de LDL-C que inibem a síntese de colesterol hepático, por meio da inibição da hidroximetilglutaril-CoA (HMG-CoA) redutase⁴⁵.

No paciente tratado com estatina, as metas de LDL-C devem ser atendidas. O risco residual significativo de DCV, observado em cerca de 70% dos pacientes sob terapia ideal com estatinas, justifica a exploração e o teste de fatores de risco alternativos e medicamentos específicos. Além das estatinas, foi relatado que a ezetimiba, um bloqueador da absorção do colesterol; os anticorpos monoclonais alirocumabe e evolocumabe, que são inibidores da proproteína convertase subtilisina/kexina tipo 9 (PCSK9); e o inclisiran, um pequeno agente terapêutico de RNA interferente (siRNA) que inibe a síntese de PCSK9, reduzem efetivamente o LDL-C⁴⁵.

7.1.1 LDL pequeno e denso (sdLDL)

Em condições de dislipidemia aterogênica, uma fração de LDL é aparente com partículas pequenas e densas de LDL (sdLDL), geralmente em combinação com baixos níveis de HDL-C e níveis elevados de TG, lipoproteínas ricas em TG (TGRLs) e seus remanescentes. Segundo Fernández-Cidón et al⁴⁶ partículas são altamente aterogênicas e seu conteúdo de colesterol é considerado útil para estratificação de risco adicional e determinação do risco residual de DCV. Um ano depois, o mesmo grupo de pesquisadores relatou que sdLDL, HDL-TG e grandes concentrações de partículas de LDL eram os preditores mais poderosos de risco de DCV⁴⁷. Da mesma forma, em pacientes com síndrome coronariana aguda (SCA) submetidos à intervenção coronária percutânea (ICP), aqueles com níveis elevados de sdLDL têm maior risco de eventos CV em comparação com aqueles sem níveis elevados de sdLDL⁴⁸.

7.1.2 Apolipoproteína B (apoB)

A apolipoproteína B (apoB) está presente em todas as lipoproteínas aterogênicas que contribuem para o risco CV: lipoproteína(a) (Lp(a)), LDL, lipoproteína de densidade muito baixa (VLDL), sdLDL e quilomícrons (CMs). Portanto, a concentração de apoB é uma medida direta do número de partículas de lipoproteína aterogênica em circulação e um mensurando mais adequado do que a concentração de LDL-C, que não reflete diretamente o número total de partículas de lipoproteína aterogênica⁴⁹.

Considera-se que Fruchart et al⁴⁹ foram os primeiros a mencionar a apoB em relação ao risco residual de DCV no R3I e solicitam o desenvolvimento de tratamento para reduzir o risco CV, apesar de atingir os níveis-alvo de LDL-C, pressão arterial e glicemia. Estudos têm mostrado que apoB supera tanto LDL-C quanto não-HDL-C como preditor de risco de DCV em homens e mulheres, de todas as idades⁵⁰⁻⁵⁴. Por exemplo, no estudo INTERHEART, a apoB mostrou ser um melhor preditor de infarto do miocárdio (IM) do que LDL-C e não-HDL-C⁵⁰.

Especialmente em pacientes com DM2, a apoB é um marcador importante, pois o risco CV está relacionado a níveis elevados de TGRL em vez de LDL-C alto. Além disso, em pacientes com DM2 com níveis elevados de TG, a equação de Friedewald é usada para calcular LDL-C falha. Dados da meta-análise de Jacobson⁵¹, sobre apoB como marcador de risco CV em ensaios com estatinas, demonstraram que apoB supera o LDL-C na predição de risco CV. A conclusão foi que, em futuras diretrizes de terapias hipolipemiantes, a apoB deve ser mencionada como um indicador de risco CV; um indicador de eficácia do tratamento; e um alvo da terapia. Medir apoB é, portanto, uma forma mais abrangente de avaliar o número total de partículas aterogênicas em comparação com LDL-C. Na presença de níveis elevados de sdLDL, por exemplo, apenas medir apoB fornece uma imagem precisa do risco de DCV. Confiar apenas no LDL-C pode perder a presença de sdLDL e subestimar o risco de DCV^{55,56}.

7.1.2.1. Terapia direcionada direta apoB

Mipomersen é um oligonucleotídeo antisense (ASO) direcionado à apoB100, prevenindo a síntese hepática de apoB e a formação de VLDL e LDL. Também diminuiu os níveis de apoB em 36% em pacientes com hipercolesterolemia grave e em pacientes com risco aumentado de DCV⁵⁷. Em pacientes com dislipidemia leve, a administração de mipomersen resultou em uma redução de até 50% dos níveis de apoB⁵⁸.

Em pacientes com hipercolesterolemia familiar heterozigótica (heFH), a apoB foi reduzida em 33%. Pacientes homozigotos com FH (hoFH), sem receptores LDL funcionais, muitas vezes, são incapazes de atingir os níveis terapêuticos alvo com terapias tradicionais de redução de lipídios, como estatinas ou inibidores de PCSK9 que regulam positivamente os receptores LDL. A administração de mipomersen foi capaz de reduzir a apoB em pacientes com hoFH, que já estavam em terapias de redução de lipídios em 24%. Apesar dos resultados promissores, o mipomersen foi rejeitado pela European Medicine Agency (EMA), devido ao risco de toxicidade hepática, ao acúmulo hepático de TG, provavelmente, à produção prejudicada de VLDL⁵⁸.

Em contraste, a Food and Drug Administration (FDA) aprovou o mipomersen como tratamento apenas para pacientes com hoFH. Outra maneira de prevenir a produção e secreção de lipoproteína contendo apoB é a inibição da proteína de transferência de triglicerídeos mitocondrial (MTP) com lomitapida⁵⁹. Em um estudo de fase III incluindo pacientes com hoFH, a lomitapida foi capaz de reduzir os níveis de apoB e LDL-C em 49% e 50%, respectivamente⁶⁰. Devido a esses resultados, a administração de lomitapida a pacientes com hoFH foi aprovada pela FDA e EMA^{58,59}.

7.2 HDL

Um dos alvos secundários para intervenção em indivíduos tratados com estatinas foi o HDL-C, já que o HDL-C baixo foi relatado como uma característica da dislipidemia aterogênica. Muitos estudos foram dedicados a terapias que reduziram o risco residual de DCV aumentando o HDL-C. Em pacientes dislipidêmicos com DCV e em pacientes com dislipidemia, os níveis de HDL-C são geralmente baixos, mas em combinação com níveis elevados de TG. Em todo o mundo, muito esforço tem sido feito para tratar pacientes, já em uso de estatinas, com medicamentos que aumentam o HDL^{61,62}.

No estudo ARBITER 2⁶¹, entre pacientes com DCC e níveis médios de HDL-C e TG de 1,03 mmol/L e 1,84 mmol/L, respectivamente, a terapia com ácido nicotínico foi associada ao aumento do HDL-C, diminuição dos TG e ausência de progressão da espessura íntima-média da carótida (IMT), enquanto nos controles a IMT da carótida ele aumentou ao longo do tempo. Um inibidor da proteína de transporte de éster de colesterol (CETP), torcetrapib, adicionado à terapia com atorvastatina, produziu um aumento dependente da dose no HDL-C, bem como uma diminuição adicional no LDL-C⁶².

O torcetrapib foi retirado dos testes clínicos devido a efeitos adversos graves⁶³. Além dos inibidores da CETP, os miméticos da apoA-I, o HDL recombinante, os agonistas do receptor X do fígado (LXR) e os agonistas dos receptores ativados por proliferadores de peroxissomos (PPAR) foram defendidos como medicamentos que aumentam o HDL-C para reduzir o risco de DCV⁶⁴. Em estudo, Pöss et al⁶⁵ consideraram que um aumento do HDL-C não implica necessariamente uma melhoria das propriedades funcionais do HDL.

O estudo JUPITER⁶⁶, nesse caso, demonstrou que em pacientes com DCV tratados com estatina, com baixos níveis de LDL-C, o HDL-C baixo não era preditivo de risco residual de DCV. Uma conclusão importante do estudo ACCORD foi que a extensão da terapia com estatina com fenofibrato não produziu redução significativa do risco de DCVA⁶⁷. Enquanto o estudo ILLUMINATE não encontrou melhora do torcetrapib no risco residual de DCV, o que questiona o benefício da terapia de aumento de HDL, o estudo AIM-HIGH não mostrou benefício incremental da niacina com terapia com estatina após 36 meses de acompanhamento^{68,69}.

O mesmo ocorre para inibidores de CETP e fibratos, sendo sugerido que, em vez de atingir os níveis de HDL-C, a qualidade do HDL – em termos de número de partículas, forma, tamanho e composição, a exemplo de apolipoproteína, triglicerídeos e conteúdo de colesterol, além de funcionalidade – devem ser levados em consideração⁷⁰. O HDL é considerado ateroprotetor, está envolvido no transporte reverso do colesterol e tem atividades anti-inflamatórias, antitrombóticas, antioxidantes, anti-infecciosas e vasodilatadoras. Altos níveis de HDL disfuncional estão associados ao aumento do risco de DCV, enquanto altos níveis de HDL funcional, enriquecidos em ApoA-I, estão relacionados à diminuição do risco de DCV^{70,71}.

Além da ApoA-I, outros componentes do HDL, como hidrolases associadas ao HDL (por exemplo, paraoxonase-1), alguns (liso)fosfolípidios, nutrição, tabagismo, poluição do ar e produtos químicos associados ao plástico influenciam a funcionalidade do HDL⁷². Em indivíduos com HDL-C muito baixo, devido à dislipidemia monogênica rara (por exemplo, doença de Tangier, deficiência de LCAT, hipoalfalipoproteinemia familiar) ou a dislipidemias secundárias, os níveis muito baixos de HDL-C estão associados a aumento do risco de DCV; comorbidades, como DM2; e níveis elevados de sdLDL⁷³.

7.2.1 Miméticos de ApoA-I

Em seu estudo, Nicholls et al⁷⁴ questionaram se, em vez do conteúdo de colesterol do HDL, seria melhor avaliar os efeitos benéficos do conteúdo de apolipoproteína AI (apoA-I) do HDL em pacientes dislipidêmicos. A ApoA-I é uma proteína sintetizada no fígado e no intestino e contribui para a estrutura do HDL. Uma maneira bem-sucedida de aumentar os níveis de HDL-C é o tratamento com miméticos de apoA-I, resultando em uma função

aprimorada de transporte reverso de colesterol do HDL⁷⁵. Porém, o estudo CARAT demonstrou que pacientes com SCA que receberam um apoA-I recombinante de tipo selvagem não apresentaram nenhuma regressão do volume de placa em comparação ao placebo⁷⁶.

7.3 Hipertrigliceridemia (HTG) e lipoproteínas ricas em TG

Em indivíduos tratados com estatina, o risco residual de DCV pode ser devido à dislipidemia aterogênica persistente, definida por altos níveis de TG em jejum ($\geq 2,31$ mmol/L) e baixos níveis de HDL-C ($\leq 1,0$ e $\leq 1,29$ mmol/L em homens e mulheres, respectivamente), partículas de sdLDL, lipoproteínas remanescentes e hiperlipidemia pós-prandial. A HTG resulta da secreção hepática excessiva e/ou hipocatabolismo de TGRLs, sendo partículas de VLDL e seus remanescentes⁷⁷.

A dislipidemia aterogênica é uma característica frequentemente observada em indivíduos e pacientes com obesidade, DM2 e síndrome metabólica e está associada a um risco aumentado de DCV. Frequentemente, as elevações de TG são secundárias a várias condições, mas são primárias a síndromes como hiperlipidemia combinada familiar, hiperlipidemia tipo III em combinação com o genótipo apoE2/E2 e síndrome de quilomicronemia familiar (FCS)⁷⁸.

No estudo FMD-J, os níveis séricos de TG >100 mg/dl em pacientes submetidos a ICP apresentaram risco aumentado de novos eventos, em comparação com aqueles com níveis de TG <100 mg/dl. Na prevenção primária, indivíduos com níveis de TG ≥ 150 mg/dl tiveram menor risco ajustado de morte e maior risco de MACE. Na prevenção secundária, pacientes com níveis de TG ≥ 150 mg/dl demonstraram menor risco ajustado de morte, maior risco de MACE e maior risco de hospitalização por todas as causas⁷⁹.

7.3.1 Fibratos

Embora mudanças no estilo de vida sejam essenciais para o tratamento de pacientes com HTG, os fibratos têm sido defendidos como terapia para HTG há muito tempo. Fibratos, como o fenofibrato e o gemfibrozil, que modulam os PPARs, diminuem os TG e aumentam o HDL-C. Embora esses medicamentos diminuam os TG, seu efeito sobre a apoB é limitado.

Os fibratos estimulam a oxidação de ácidos graxos livres (FFA) no fígado, reduzindo assim os ácidos graxos disponíveis para a síntese e secreção de VLDL. Outro efeito do fenofibrato é a estimulação da expressão da lipoproteína lipase (LPL) e sua inibição da expressão da apoC-III no fígado. Assim, o mecanismo duplo de redução de TG pelos fibratos é a síntese reduzida e a hidrólise intensificada dos TGRLs⁸⁰.

7.3.2 Moduladores PPAR- α /K-877

Em 2019, Fruchart et al⁴⁹ lançaram o R3I, grupo responsável por descobrir como tratar a dislipidemia aterogênica. O resultado foi a criação da

terapia da dislipidemia aterogênica com moduladores seletivos de PPAR- α (SPPAR α), como o pemafibrato⁸⁰. Em 2015, o agonista PPAR α/γ , saroglitazar, apresentou um benefício substancial para pacientes com dislipidemia aterogênica e/ou diabetes, e, em 2017, a terapia com estatina mais K-877 (pemafibrato) foi defendida como terapia com uma relação benefício-risco favorável^{83,84}.

O estudo PROMINENT⁸⁴ foi realizado com pemafibrato, em pacientes com HTG e DM2 e níveis de LDL-c próximos/na meta, mas foi interrompido em 2022 por razões de futilidade. Embora o pemafibrato tenha diminuído com sucesso os TGRLs e seus remanescentes, ele levou a um resultado oposto de níveis elevados de LDL-C e ApoB. Basicamente, o pemafibrato foi capaz de aumentar a conversão de TGRLs, mas não aumentou a depuração das partículas de lipoproteína aterogênica resultantes, nem reduziu os níveis de sdLDL-C. Quanto à última descoberta, está claro que em diabéticos com controle rigoroso do LDL-C, a terapia de redução de TG não suprime eficientemente os níveis de sdLDL-C, o que pode explicar a falta de supressão do risco de ASCVD pelo pemafibrato.

7.3.3 Ácidos graxos ω 3

Estudos que investigam os efeitos dos ácidos graxos ω 3, incluindo ácido docosahexaenóico (DHA) e ácido eicosapentaenóico (EPA), nos níveis de TG em pacientes com DM2 e SM, frequentemente produzem resultados decepcionantes com reduções insignificantes em TG. No entanto, foi demonstrado que os ácidos graxos ω 3 foram administrados em doses muito baixas para afetar os perfis lipídicos. O EPA demonstrou melhora na dislipidemia aterogênica e na pressão arterial, apoiando seu papel antiaterosclerótico, incluindo a prevenção da ocorrência de novos eventos, além de reduzir os níveis de TG e exibiu efeitos anti-inflamatórios⁸⁵.

Pacientes tratados com estatina com HTG mostraram alterações lipídicas favoráveis ao mudar para icosapent etil (IPE), um éster etílico altamente purificado e estável de EPA. Os resultados do estudo REDUCE-IT demonstraram que o IPE diminuiu os níveis de TG e reduziu o risco do desfecho CV primário do estudo em 25%, embora a relação causal entre os dois não tenha sido comprovada⁸⁶.

O FDA aprovou o IPE para adultos em terapia com estatina, com níveis de TG ≥ 150 mg/dl, sintomas de DCV ou DM2 e pelo menos dois fatores de risco de DCV adicionais⁸⁷. A redução induzida pelo IPE em eventos CV não foi explicada pela redução de TG sozinho, mas pode estar relacionada a outros efeitos pleiotrópicos induzidos por uma relação EPA/ácido araquidônico (AA) aumentada⁸⁸.

A relação EPA/AA está inversamente associada a um risco aumentado de eventos cardiovasculares em pacientes com DAC. O EPA atua como um fator cardioprotetor, estabilizando a placa, induzindo a resposta anti-inflamatória e reduzindo a agregação plaquetária. Em contraste, o AA desestabiliza a placa ativando respostas inflamatórias e promovendo

ativação plaquetária. Aumentar a razão EPA/AA pela administração de IPE pode, portanto, levar à melhora da estabilidade da placa, redução da adesão plaquetária e fatores anti-inflamatórios e melhora da função endotelial⁸⁹.

7.4 Lipoproteínas restantes

Em indivíduos tratados com estatina, a taxa de incidência de eventos CV é reduzida em cerca de 30%. Isso significa que o risco residual remanescente é efetuado por fatores diferentes do LDL-C, sendo os mais frequentes TGRLs e Lp(a). O acúmulo de remanescentes relativamente enriquecidos com colesterol e catabolizados de forma incompleta de CMs e VLDL tornou-se um novo alvo para reduzir o risco residual de DCV. Das subclasses de VLDL identificadas, a menor subclasse remanescente foi associada ao maior risco residual⁹⁰.

Várias definições são usadas para remanescentes, em relação às partículas de lipoproteína e sua composição. Normalmente, os remanescentes de TGRLs são chamados de lipoproteínas remanescentes e seu conteúdo de colesterol é relatado como colesterol remanescente (CR). No entanto, não há consenso sobre a definição de CR, pois seu calculado e medição diferem entre os estudos. Varbo & Nordestgaard⁹¹ se referiram ao CR como não-HDL-C menos LDL-C, que pode ser chamado de RC calculado). Isso significa que ele inclui o conteúdo de colesterol de VLDL não metabolizado, lipoproteína de densidade intermediária (IDL) e CMs (não jejum) e não apenas seus remanescentes.

As lipoproteínas remanescentes são formadas por meio da lipólise de VLDL e CM, resultando no enriquecimento do colesterol (livre e esterificado) e na depleção do conteúdo de TG. A lipólise eficiente de TG em partículas de VLDL por LPL resulta em uma conversão rápida para LDL de tamanho regular, com formação limitada de remanescentes. No entanto, quando a lipólise é retardada, mais remanescentes são formados e podem se acumular, levando a um tempo de residência prolongado na circulação. Além disso, a lipólise mais lenta leva à formação de sdLDL. As lipoproteínas remanescentes são eliminadas por meio da captação hepática ou convertidas em IDL e LDL. Vários fatores podem prejudicar a lipólise, como acúmulo de VLDL, níveis elevados de apoC-III e menor atividade de LPL devido a mutações⁹⁰.

Varbo et al⁹² descobriram que níveis elevados de RC são um fator causal tanto para o aumento do risco de doença cardíaca isquêmica (DIC) quanto para inflamação de baixo grau na população dinamarquesa em geral, enquanto Jepsen et al⁹³ mostraram, no Copenhagen Ischemic Heart Disease Study, que a CR em pacientes com DIC estava associada ao aumento do risco e à mortalidade por todas as causas.

A RC medida também foi associada a esse aumento do risco, embora menos do que a RC calculada, incluindo colesterol VLDL e IDL. Esse aumento do risco não foi associado a níveis elevados de LDL-C medido, sugerindo um papel para a CR no tratamento do risco residual de mortalidade, por todas as

causas, para pacientes com DIC. Os autores concluíram que 8% a 18% do risco residual de mortalidade por todas as causas em pacientes com DIC pode ser atribuído a níveis elevados de CR⁹³.

Na população do estudo NHANES, Zhang et al⁹⁴ demonstraram que níveis elevados de CR estavam associados a um risco aumentado de mortalidade CV, independente de HDL-C e LDL-C. Os autores concluíram que é necessário abordar o risco residual de DCV visando CR. Os níveis plasmáticos de apoB48 em jejum, por sua vez, estão correlacionados com a gravidade da DAC. Pacientes com altos níveis de remanescentes de quilomícrons devem ser tratados com terapia antidiabetes, complementada com uma dieta com baixo teor de gordura⁹⁵.

7.5 Lp(a)

A Lp(a) é uma lipoproteína que contém uma glicoproteína apo(a) semelhante ao plasminogênio, ligada covalentemente a uma partícula semelhante a LDL contendo apoB100. Ao contrário da maioria dos outros tipos de lipoproteínas, os níveis de Lp(a) são determinados pela genética e não são afetados por características de estilo de vida, como nutrição e exercícios. O mecanismo preciso pelo qual a Lp(a) opera é incerto, mas acredita-se que contribua para a DCVA por meio de vias pró-aterogênicas, pró-inflamatórias e/ou pró-trombóticas. Mangalmurti et al⁵³ mencionaram a avaliação do nível de Lp(a), nível de apoB e número de partículas de LDL como biomarcadores lipídicos que potencialmente têm utilidade clínica.

O estudo AIM-HIGH, com pacientes com DCVA anterior em tratamento com estatina em combinação com niacina, mostrou que a Lp(a) foi um fator de risco para DCVA recorrente no grupo com terapia combinada e no grupo controle (apenas estatinas), enquanto a apoB e apoA-I – correspondentes a todas as partículas de lipoproteína aterogênica e ao número de partículas HDL, respectivamente – foram apenas preditivos para DCVA recorrente no grupo controle, sugerindo um papel independente para Lp(a) em relação à DCVA⁹⁶.

Evidências de estudos clínicos, como AIM-HIGH⁹⁶ e JUPITER⁶⁶, e meta-análises têm mostrado que a Lp(a) é um fator de risco para aterosclerose e DCV, independentemente dos níveis de LDL-C⁹⁷. Níveis elevados de Lp(a) são um fator de risco independente para estenose da valva aórtica. Isso foi apoiado por estudos de randomização mendeliana, que sugerem uma relação causal entre níveis elevados de Lp(a) e a ocorrência de DCVA e estenose aórtica⁹⁷. Em seu estudo, Tsimikas⁹⁸ discutiu o papel da Lp(a) na prevenção primária e secundária de DCV e concluiu que uma medição de Lp(a) pode reclassificar 40% dos pacientes em categorias de pontuação de risco intermediário na atenção primária.

Averna & Stroess⁹⁹, por sua vez, conduziram uma avaliação completa de dados clínicos, resultando em recomendações que abordam o risco residual de DCV com biomarcadores além do LDL-C, como não-HDL-C, apoB, RC e Lp(a). Em seu trabalho, eles afirmam que a Lp(a) é um fator de

risco forte, genético, independente e causal para DCV e deve ser considerada a medição em pacientes com DCV prematura, HF e histórico familiar de DCV.

A identificação de uma correlação entre o nível de Lp(a) e o risco de DCV resultou em diretrizes atualizadas que sugerem a medição de Lp(a) em situações clínicas específicas. Tsimikas et al¹⁰⁰ conduziram uma meta-análise, incluindo 12 ensaios com estatinas, e concluíram que as estatinas aumentam significativamente a Lp(a) da linha de base até 24,2% e enfatizaram a importância de investigar o risco residual de DCV atribuível à Lp(a) após o tratamento com estatinas.

7.5.1 Lp(a) e fosfolípidios oxidados (OxPL)

Os componentes OxPL da Lp(a) são pró-inflamatórios e contribuem para as propriedades pró-aterogênicas da Lp(a). A Lp(a) é a principal transportadora da OxPL plasmática (cerca de 85%), embora o número de partículas de Lp(a) seja consideravelmente menor do que o de LDL¹⁰¹. Estudos mostraram que a OxPL-apoB é equivalente ou superior à Lp(a) como um marcador para diagnóstico e prognóstico de DCV e estenose valvar aórtica calcificada. A OxPL na Lp(a) também demonstrou regular positivamente os genes relacionados à inflamação¹⁰⁰.

Além disso, os níveis de OxPL-apoB foram elevados em pacientes com SCA ou DCVA e foram altamente preditivos para o risco de IM, AVC e mortalidade CV. Como as estatinas são conhecidas por aumentar os níveis de Lp(a), também podem aumentar os níveis de OxPL-apoB. A administração de sinvastatina/ezetimiba levou a um aumento médio de OxPL-apoB de 24% e a um aumento de Lp(a) de 11%. O ASO direcionado a apo(a) foi capaz de reduzir os níveis de OxPL, além de Lp(a)¹⁰⁰.

7.6 Risco residual associado a processos e fatores inflamatórios

Estudos confirmaram que a inflamação aumenta o risco CV, independentemente dos níveis de LDL-C. A aterosclerose agora é aceita como uma condição inflamatória crônica de baixo grau, em parte causada pelo próprio colesterol, sendo a via de sinalização inflamatória central e as fosfolipases alvos de abordagem do risco inflamatório residual¹⁰¹.

7.6.1 Via de sinalização IL-1-para-IL-6-para-CRP

A proteína C-reativa de alta sensibilidade (hsCRP) fornece a evidência mais substancial como um marcador inflamatório prognóstico útil para risco inflamatório residual em pacientes com níveis-alvo de LDL-C. Apesar de a hsCRP ser um marcador valioso para risco aumentado, pesquisas sobre a associação entre variantes genéticas no gene da CRP e risco de DAC sugerem que a CRP provavelmente não é um fator causal na DAC¹⁰². Em vez disso, estudos de randomização mendeliana encontraram relações causais entre o gene do receptor de IL-6 e o risco de DAC¹⁰³.

O estudo JUPITER⁶⁶ foi o primeiro estudo clínico significativo que examinou se a CRP poderia ser usada como um novo biomarcador para

identificar pacientes que poderiam se beneficiar da terapia com estatinas, mas que estavam nos níveis-alvo de LDL-C e, portanto, não eram elegíveis para redução de lipídios de acordo com as diretrizes. O estudo mostrou que pacientes com níveis de LDL-C <130 mg/dl e níveis de PCR ≥ 2 mg/L apresentaram maior risco de eventos CV em comparação a pacientes com LDL-C baixo e PCR <2 mg/L.

Além disso, descobriu-se que a PCR era um preditor mais forte desses eventos do que o LDL-C. A avaliação dos níveis de LDL-C e PCR em conjunto forneceu informações prognósticas superiores do que o teste para qualquer uma das medidas isoladamente¹⁰⁴.

O CANTOS¹⁰⁵ foi o primeiro ensaio clínico que investigou diretamente a relação entre aterotrombose e inflamação, independentemente dos níveis de lipídios. O canacinumabe, um antagonista da IL-1 β , inibe diretamente a via de sinalização IL-1-para-IL-6-para-CRP. O estudo também mostrou uma redução de 26% de MACE para pacientes com hsCRP em tratamento <2 mg/L, após a administração de canacinumabe, independentemente da redução do LDL-C, em comparação com o grupo placebo. Neste subgrupo a mortalidade CV e a mortalidade por todas as causas foram reduzidas em 31%. Porém, a aplicabilidade clínica dos canacinumabe é prejudicada, devido à alta prevalência de eventos adversos, incluindo neutropenia, celulite, colite pseudomembranosa, infecção fatal e sepse, bem como custos de tratamento elevados¹⁰⁶.

Paralelamente ao CANTOS, foi realizado o CIRT com metotrexato. Inicialmente, o metotrexato era um medicamento quimioterápico, que atuava como antagonista do ácido fólico, sendo comumente usado para tratar artrite reumatoide e psoríase. Um estudo transversal envolvendo pacientes com artrite reumatoide revelou que o metotrexato foi associado a uma redução de 15% em eventos CV, indicando seu potencial como uma nova abordagem terapêutica promissora para DCV¹⁰⁷. No entanto, quando testado em um contexto CV, o metotrexato não reduziu os níveis de IL-1 β , IL-6 ou PCR entre pacientes com aterosclerose estável, nem levou a uma redução em eventos CV em comparação ao placebo¹⁰⁸.

A colchicina, outro agente anti-inflamatório, inibe a ativação do inflamossomo NLRP3 e a ativação a jusante de IL-1, IL-18 e IL-6. O estudo COLCOT¹⁰⁹ mostrou uma redução de risco de 23% em MACE com administração de colchicina após IM. No estudo LoDoCo2¹¹⁰, a administração de colchicina a pacientes com DAC estável resultou em uma redução de 30% em eventos CV em comparação ao placebo. Mas, pode causar mialgia, desconforto gastrointestinal e interações medicamentosas com medicamentos comumente prescritos, incluindo antibióticos e estatinas.

O ácido bempedoico é um agente terapêutico que inibe a ATP citrato lisase, logo a montante da HMG-CoA redutase, reduz o LDL-C e a hsCRP. O estudo CLEAR Outcomes¹¹¹ avaliou seus efeitos em pacientes com DCVA ou heFH, em terapia com estatina com risco inflamatório residual. Os resultados mostraram que o ácido bempedoico reduz os níveis de lipídios (LDL-C, TC e

apoB) e a inflamação (IL-6 e hsCRP) de forma independente, tornando-o um candidato promissor para o risco inflamatório e relacionado ao colesterol residual. Porém, não tem impacto nos níveis de Lp(a).

7.6.2 Fosfolipase A2 ligada à lipoproteína (Lp-PLA2)

PLA2 é uma família de enzimas responsável pela hidrólise de fosfolipídios oxidados em partículas de LDL, resultando na produção de dois mediadores inflamatórios, lisofosfatidilcolina e AGs oxidados, que podem estar ligados à formação de placas ateroscleróticas e à inflamação das placas. Em 2005, a Lp-PLA2 era um novo marcador inflamatório de risco CV, considerado como um alvo terapêutico potencial. A Lp-PLA2 é principalmente ligada ao LDL, mas também ao HDL, Lp(a) e TGRLs. Estudos mostraram que níveis elevados de Lp-PLA2 estão associados ao aumento do risco de DAC e acidente vascular cerebral, independentemente de hsCRP e após ajuste para fatores de risco tradicionais¹¹². A Lp-PLA2 parecia ser um alvo interessante, pois refere-se a cruzamento entre o metabolismo lipídico e a inflamação, ambos envolvidos no risco de DCV¹¹³.

Em 2008, um ensaio de fase II foi conduzido com darapladib, um inibidor de Lp-PLA2, em pacientes com DAC. Darapladib reduziu os níveis de interleucina-6 (IL-6) e hsCRP e preveniu a expansão do núcleo necrótico em lesões ateroscleróticas coronárias. No entanto, em dois ensaios, a administração de darapladib em pacientes com SCA recente e em pacientes com DAC estável não levou a uma redução no MACE. Isso significa que a Lp-PLA2 pode ser um biomarcador para inflamação vascular em vez de ser uma causa direta de DCV. Além disso, a administração de darapladib levou a efeitos colaterais adversos, como diarreia e fezes, urina e pele fétidas. Os pacientes em ambos os ensaios tinham baixos níveis de LDL-C e a maioria estava tomando estatinas, o que inibe a atividade da PLA2¹¹⁴. Essas descobertas sugerem que a inibição direcionada da PLA2 em adição ao tratamento com estatina não oferece nenhum benefício adicional¹¹⁵.

7.6.3 Disfunção endotelial

Disfunção endotelial é um termo geral que descreve o local que atrai, liga e internaliza monócitos que podem se desenvolver em células espumosas e subsequente formação de placa. Além disso, o endotélio disfuncional produz menos óxido nítrico (NO), um vasodilatador, devido à atividade deprimida da eNOS (NOS3). Em vez disso, no endotélio disfuncional, a NOS induzível (iNOS ou NOS2) é formada, levando a quantidades maciças de peroxinitrito, uma molécula com efeitos prejudiciais nos tecidos, como hipertrofia, dilatação, fibrose e disfunção. Os fatores que contribuem para a disfunção endotelial incluem dislipidemia, estresse oxidativo e inflamação¹¹⁶.

Foi relatado que as estatinas melhoram a disfunção endotelial. A HTG foi reconhecida como um alvo terapêutico no tratamento da disfunção endotelial e a administração de ácidos graxos ω 3 foi recomendada como

terapia para melhorar a função endotelial. Pacientes com DAC e função vascular prejudicada foram submetidos a tratamento médico ideal por 24 semanas e as melhorias na dilatação vascular mediada pelo fluxo, um marcador da função endotelial vascular, previram a menor probabilidade de MACE futuro¹¹⁷.

7.6.4. Hematopoiese clonal de potencial indeterminado (CHIP)

Hematopoiese clonal de potencial indeterminado (CHIP), uma coleção de mutações somáticas, é um fator de risco associado à idade para IM, acidente vascular cerebral, eventos de insuficiência cardíaca e sobrevivência após intervenção valvar aórtica percutânea. É sugerido que CHIP ativa a via do inflamossomo e contribui para a trombose, levando à DCV. Embora a associação entre CHIP e DCV ainda esteja sendo estudada, evidências iniciais indicam que CHIP pode servir como um biomarcador útil para identificar aqueles com risco aumentado de DCV¹¹⁸.

7.7 Risco residual associado a processos trombóticos e fatores de coagulação

As diretrizes para reduzir eventos aterotrombóticos envolvem terapia antiplaquetária e terapia hipolipemiante. Porém, um risco residual de aterotrombose e eventos CV subsequentes permanece na prevenção secundária de DCV após intervenção coronária. Atualmente, existem duas abordagens terapêuticas comumente usadas para tratar o risco trombótico residual, a saber, terapia antiplaquetária dupla (DAPT) e inibição da via dupla (DPI)¹¹⁹.

7.7.1 Terapia antiplaquetária dupla (DAPT)

O receptor plaquetário P2Y12 tem um papel relevante na formação de trombos durante a SCA. A terapia antiplaquetária dupla, combinando aspirina e um inibidor P2Y12, foi usada para diminuir o risco trombótico residual, mas com risco de sangramento. No estudo PEGASUS-TIMI 54 com pacientes com SCA com DAC estável demonstrou que o tratamento com inibidor P2Y12, ticagrelor, além da administração de aspirina resultou em uma redução de 16% em MACE¹²⁰. Após procedimentos invasivos, a terapia antiplaquetária dupla provou ser eficaz na prevenção de eventos trombóticos. Além disso, em diabéticos, as estratégias antitrombóticas, na DAC aguda e crônica, continuam sendo uma necessidade clínica não atendida¹²¹.

7.7.2 Inibição da via dupla (DPI)

Uma abordagem relativamente nova para lidar com esse risco trombótico residual é a inibição da via dupla (DPI), que envolve direcionar tanto a ativação plaquetária quanto a cascata de coagulação, combinando agentes antiplaquetários e anticoagulantes. O estudo COMPASS¹²², com pacientes com DCVA estável, mostrou que a combinação de rivaroxabana (um inibidor do fator Xa) e aspirina foi superior na prevenção de MACE

recorrente em comparação à aspirina sozinha, mas com risco significativo de sangramento. Rivaroxabana em baixa dosagem em combinação com aspirina foi implementada em diretrizes europeias para pacientes com diabetes e doença arterial periférica com baixo risco de sangramento¹²³. A combinação de rivaroxabana e clopidogrel foi avaliada em pacientes com SCA, resultando em redução significativa de eventos isquêmicos e mortalidade CV, porém, novamente, com um risco aumentado de sangramento^{124,125}.

REFERÊNCIAS

1. Ference BA, Ginsberg HN, Graham I, et al. Low-density lipoproteins cause atherosclerotic cardiovascular disease. 1. Evidence from genetic, epidemiologic, and clinical studies. A consensus statement from the European Atherosclerosis Society Consensus Panel. *Eur Heart J*. 2017;38:2459-2472.
2. Jellinger PS, Handelsman Y, Rosenblit PD, et al. American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology Guidelines for Management of Dyslipidemia and Prevention of Cardiovascular Disease. *Endocr Pract*. 2017; 23:1-87.
3. Mach F, Baigent C, Catapano AL, et al. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Eur Heart J*. 2020;41:111-188.
4. Averna M, Stroes E. How to assess and manage cardiovascular risk associated with lipid alterations beyond LDL. *Atheroscler Suppl*. 2017;26:16-24.
5. Dhindsa DS, Sandesara PB, Shapiro MD, et al. The evolving understanding and approach to residual cardiovascular risk management. *Front Cardiovasc Med*. 2020;7:88.
6. Hoogeveen RC, Ballantyne CM. Residual Cardiovascular Risk at Low LDL: Remnants, Lipoprotein(a), and Inflammation. *Clin Chem*. 2021;67:143-153.
7. Virani SS. Implementation strategies to improve non-HDL-cholesterol goal attainment: current evidence and a conceptual framework for future directions. *Tex Heart Inst J*. 2012;39:228-230.
8. Boekholdt SM, Arsenault BJ, Mora S, et al. Association of LDL cholesterol, non-HDL cholesterol, and apolipoprotein B levels with risk of cardiovascular events among patients treated with statins: a meta-analysis. *JAMA*. 2012;307:1302-1309.

9. He H, Zhen Q, Li Y, et al. Prevalence of high non-high-density lipoprotein cholesterol and associated risk factors in patients with diabetes mellitus in Jilin Province, China: A cross-sectional study. *Biomed Environ Sci.* 2016;29:534-538.
10. Masson W, Lobo M, Siniawski D, et al. Impact of Lipid-Lowering Therapy on Mortality According to the Baseline Non-HDL Cholesterol Level: A Meta-Analysis. *High Blood Press Cardiovasc Prev.* 2019;26:263-272.
11. The National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel. Executive Summary of The Third Report of The National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA* 2001;285:2486- 2497.
12. Virani SS. Non-HDL cholesterol as a metric of good quality of care: opportunities and challenges. *Tex Heart Inst J.* 2011;38: 160-162.
13. Virani SS, Steinberg L, Murray T, et al. Barriers to non-HDL cholesterol goal attainment by providers. *Am J Med.* 2011;124:876- 880.e872.
14. Virani SS, Woodard LD, Landrum CR, et al. Institutional, provider, and patient correlates of low-density lipoprotein and non-high-density lipoprotein cholesterol goal attainment according to the Adult Treatment Panel III guidelines. *Am Heart J.* 2011;161:1140-1146.
15. de Nijs T, Sniderman A, de Graaf J. ApoB versus non-HDL cholesterol: diagnosis and cardiovascular risk management. *Crit Rev Clin Lab Sci.* 2013;50:163-171.
16. Willer CJ, Schmidt EM, Sengupta S, et al. Discovery and refinement of loci associated with lipid levels. *Nat Genet.* 2013;45: 1274-1283.
17. 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.
18. Ivanova EA, Myasoedova VA, Melnichenko AA, et al. Small dense low-density lipoprotein as biomarker for atherosclerotic diseases. *Oxid Med Cell Longev.* 2017;2017:1273042.
19. Kilgore M, Muntner P, Woolley JM, et al. Discordance between high non-HDL cholesterol and high LDL-cholesterol among US adults. *J Clin Lipidol.* 2014;8:86-93.

20. Sniderman A, McQueen M, Contois J, et al. Why is non-high-density lipoprotein cholesterol a better marker of the risk of vascular disease than low-density lipoprotein cholesterol? *J Clin Lipidol*. 2010;4:152-155.
21. Vavuranakis MA, Jones SR, Cardoso R, et al. The role of lipoprotein(a) in cardiovascular disease: current concepts and future perspectives. *Hellenic J Cardiol*. 2020;61:398-403.
22. Burgess S, Ference BA, Staley JR, et al. Association of LPA variants with risk of coronary disease and the implications for lipoprotein(a)-lowering therapies: a Mendelian randomization analysis. *JAMA Cardiol*. 2018;3:619-627.
23. Parish S, Hopewell JC, Hill MR, et al. Impact of apolipoprotein(a) isoform size on lipoprotein(a) lowering in the HPS2-THRIVE study. *Circ Genom Precis Med*. 2018;11:e001696.
24. Karagiannis AD, Mehta A, Dhindsa DS, et al. How low is safe? The frontier of very low (<30 mg/dL) LDL cholesterol. *Eur Heart J*. 2021;42:2154-2169.
25. Martin SS, Blaha MJ, Elshazly MB, et al. Friedewald-estimated versus directly measured low-density lipoprotein cholesterol and treatment implications. *J Am Coll Cardiol*. 2013;62:732-739.
26. Su X, Kong Y, Peng D. Evidence for changing lipid management strategy to focus on non-high density lipoprotein cholesterol. *Lipids Health Dis*. 2019;18:134.
27. Kitamura A, Noda H, Nakamura M, et al. Association between non-high-density lipoprotein cholesterol levels and the incidence of coronary heart disease among Japanese: the Circulatory Risk in Communities Study (CIRCS). *J Atheroscler Thromb*. 2011; 18:454-463.
28. Ito T, Arima H, Fujiyoshi A, et al. Relationship between non-high-density lipoprotein cholesterol and the long-term mortality of cardiovascular diseases: NIPPON DATA 90. *Int J Cardiol*. 2016;220:262-267.
29. Brunner FJ, Waldeyer C, Ojeda F, et al. Application of non-HDL cholesterol for population-based cardiovascular risk stratification: results from the Multinational Cardiovascular Risk Consortium. *Lancet*. 2019;394:2173-2183.
30. The Emerging Risk Factors Collaboration. Major lipids, apolipoproteins, and risk of vascular disease. *JAMA*. 2009;302:1993- 2000.

31. Pischon T, Girman CJ, Sacks FM, et al. Non-high-density lipoprotein cholesterol and apolipoprotein B in the prediction of coronary heart disease in men. *Circulation*. 2005;112:3375-3383.
32. Ridker PM, Rifai N, Cook NR, et al. Non-HDL cholesterol, apolipoproteins A-I and B100, standard lipid measures, lipid ratios, and CRP as risk factors for cardiovascular disease in women. *JAMA*. 2005;294:326-333.
33. Helgadottir A, Gretarsdottir S, Thorleifsson G, et al. Variants with large effects on blood lipids and the role of cholesterol and triglycerides in coronary disease. *Nat Genet*. 2016;48:634-639.
34. Usui T, Nagata M, Hata J, et al. Serum non-high-density lipoprotein cholesterol and risk of cardiovascular disease in community dwellers with chronic kidney disease: the Hisayama study. *J Atheroscler Thromb*. 2017;24:706-715.
35. Said S, Hernandez GT. The link between chronic kidney disease and cardiovascular disease. *J Nephrothol*. 2014;3:99-104.
36. Hemmelgarn BR, Manns BJ, Lloyd A, et al. Relation between kidney function, proteinuria, and adverse outcomes. *JAMA*. 2010;303:423-429.
37. Tonelli M, Muntner P, Lloyd A, et al. Association between LDL-C and risk of myocardial infarction in CKD. *J Am Soc Nephrol*. 2013;24:979-986.
38. Yen CL, Fan PC, Lee CC, et al. Association of low-density lipoprotein cholesterol levels during statin treatment with cardiovascular and renal outcomes in patients with moderate chronic kidney disease. *J Am Heart Assoc*. 2022;11:e027516.
39. Vaziri ND. Dyslipidemia of chronic renal failure: the nature, mechanisms, and potential consequences. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2006;290:F262-272.
40. Cannon CP, Braunwald E, McCabe CH, et al. Intensive versus moderate lipid lowering with statins after acute coronary syndromes. *N Engl J Med*. 2004;350:1495-1504.
41. 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.

43. Johannesen CDL, Mortensen MB, Langsted A, et al. Apolipoprotein B and non-HDL cholesterol better reflect residual risk than LDL cholesterol in statin-treated patients. *J Am Coll Cardiol*. 2021;77:1439-1450.
44. Sniderman AD, Williams K, Contois JH, et al. A meta-analysis of low-density lipoprotein cholesterol, non-high-density lipoprotein cholesterol, and apolipoprotein B as markers of cardiovascular risk. *Circ: Cardiovasc Qual Outcomes*. 2011;4:337-345.
45. Scandinavian Simvastatin Survival Study Group. Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the scandinavian simvastatin survival study (4S). *Lancet*. 1994;344(8934):1383-9.
46. Fernández-Cidón B, Candás-Estébanez B, Ribalta J, Rock E, Guardiola-Guionnet M, Amigó N, et al. Precipitated sdLDL: an easy method to estimate LDL particle size. *J Clin Lab Anal*. 2020;34(7):e23282.
47. Fernández-Cidón B, Candás-Estébanez B, Gil-Serret M, Amigó N, Corbella E, Rodríguez-Sánchez MÁ, et al. Physicochemical properties of lipoproteins assessed by nuclear magnetic resonance as a predictor of premature cardiovascular disease. PRESARV-SEA study. *J Clin Med*. 2021;10(7):1379.
48. Zhang J, He L. Relationship between small dense low density lipoprotein and cardiovascular events in patients with acute coronary syndrome undergoing percutaneous coronary intervention. *BMC Cardiovasc Disord*. 2021, 21(1):169.
49. Fruchart JC, Sacks F, Hermans MP, Assmann G, Brown WV, Ceska R, et al. The residual risk reduction initiative: a call to action to reduce residual vascular risk in patients with dyslipidemia. *Am J Cardiol*. 2008;102(10):1k-34k.
50. Behbodikhah J, Ahmed S, Elyasi A, Kasselmann LJ, De Leon J, Glass AD, et al. Apolipoprotein B and cardiovascular disease: biomarker and potential therapeutic target. *Metabolites*. 2021;11(10):690.
51. Jacobson TA. Opening a new lipid "apo-theary": incorporating apolipoproteins as potential risk factors and treatment targets to reduce cardiovascular risk. *Mayo Clin Proc*. 2011; 86(8):762-80.
52. Langlois MR, Sniderman AD. Non-HDL cholesterol or apoB: which to prefer as a target for the prevention of atherosclerotic cardiovascular disease? *Curr Cardiol Rep*. 2020;22(8):67.

53. Mangalmurti SS, Davidson MH. The incremental value of lipids and inflammatory biomarkers in determining residual cardiovascular risk. *Curr Atheroscler Rep.* 2011; 13(5):373–80.
54. Ramjee V, Sperling LS, Jacobson TA. Non-high-density lipoprotein cholesterol versus apolipoprotein B in cardiovascular risk stratification: do the math. *J Am Coll Cardiol.* 2011;58(5):457–63.
55. Cobbaert CM, Althaus H, Begcevic Brkovic I, Ceglarek U, Coassin S, Delatour V, et al. Towards an SI-traceable reference measurement system for seven Serum apolipoproteins using bottom-up quantitative proteomics: conceptual approach enabled by cross-disciplinary/cross-sector collaboration. *Clin Chem.* 2021;67 (3):478–89.
56. Ruhaak LR, van der Laarse A, Cobbaert CM. Apolipoprotein profiling as a personalized approach to the diagnosis and treatment of dyslipidaemia. *Ann Clin Biochem.* 2019;56(3):338–56.
57. Besseling J, Hovingh GK, Stroes ES. Antisense oligonucleotides in the treatment of lipid disorders: pitfalls and promises. *Neth J Med.* 2013; 71(3):118–22.
58. Ahn CH, Choi SH. New drugs for treating dyslipidemia: beyond statins. *Diabetes Metab J.* 2015;39(2):87–94.
59. Kostapanos MS, Rizos EC, Papanas N, Maltezos E, Elisaf MS. Mitochondrial triglyceride transfer protein inhibition: new achievements in the treatment of dyslipidemias. *Curr PharmDes.* 2013; 19(17):3150–60.
60. Cuchel M, Meagher EA, du Toit Theron H, Blom DJ, Marais AD, Hegele RA, et al. Efficacy and safety of a microsomal triglyceride transfer protein inhibitor in patients with homozygous familial hypercholesterolaemia: a single-arm, open-label, phase 3 study. *Lancet.* 2013;381(9860):40–6.
61. Taylor AJ, Sullenberger LE, Lee HJ, Lee JK, Grace KA. Arterial biology for the investigation of the treatment effects of reducing cholesterol (ARBITER) 2: a double-blind, placebo-controlled study of extended-release niacin on atherosclerosis progression in secondary prevention patients treated with statins. *Circulation.* 2004;110(23):3512–7.
62. McKenney JM, Davidson MH, Shear CL, Revkin JH. Efficacy and safety of torcetrapib, a novel cholesteryl ester transfer protein inhibitor, in individuals with below-average high-density lipoprotein cholesterol levels on a background of atorvastatin. *J Am Coll Cardiol.* 2006; 48(9):1782–90.

63. Hausenloy DJ, Yellon DM. Targeting residual cardiovascular risk: raising high-density lipoprotein cholesterol levels. *Postgrad Med J*. 2008;84(997):590–8.
64. Toth PP. Reducing cardiovascular risk by targeting high-density lipoprotein cholesterol. *Curr Atheroscler Rep*. 2007;9(1):81–8.
65. Pöss J, Böhm M, Laufs U. [HDL and CETP in atherogenesis]. *Dtsch Med Wochenschr*. 2010;135(5):188–92.
66. Ridker PM, Genest J, Boekholdt SM, Libby P, Gotto AM, Nordestgaard BG, et al. HDL cholesterol and residual risk of first cardiovascular events after treatment with potent statin therapy: an analysis from the JUPITER trial. *Lancet*. 2010;376 (9738):333–9.
67. Wanner C, Krane V. Recent advances in the treatment of atherogenic dyslipidemia in type 2 diabetes mellitus. *Kidney Blood Press Res*. 2011;34 (4):209–17.
68. Wen C, Xu H. The new strategy for modulating dyslipidemia: consideration from updated understanding on high-density lipoprotein. *Chin J Integr Med*. 2011;17(6):467–70.
69. Boden WE, Probstfield JL, Anderson T, Chaitman BR, Desvignes-Nickens P, Koprowicz K, et al. Niacin in patients with low HDL cholesterol levels receiving intensive statin therapy. *N Engl J Med*. 2011;365(24):2255–67.
70. Cho KH. The current status of research on high-density lipoproteins (HDL): a paradigm shift from HDL quantity to HDL quality and HDL functionality. *Int J Mol Sci*. 2022;23(7):3967.
71. Kosmas CE, Martinez I, Sourlas A, Bouza KV, Campos FN, Torres V, et al. High-density lipoprotein (HDL) functionality and its relevance to atherosclerotic cardiovascular disease. *Drugs Context*. 2018;7:212525.
72. Endo Y, Fujita M, Ikewaki K. HDL functions—current status and future perspectives. *Biomolecules*. 2023;13:105–20.
73. Bonilha I, Luchiari B, Nadruz W, Sposito AC. Very low HDL levels: clinical assessment and management. *Arch Endocrinol Metab*. 2023;67(1):3–18.
74. Nicholls SJ. Apo A-I modulating therapies. *Curr Cardiol Rep*. 2011;13 (6):537–43.

75. Mehta A, Shapiro MD. Apolipoproteins in vascular biology and atherosclerotic disease. *Nat Rev Cardiol.* 2022;19(3):168–79.
76. Nicholls SJ, Andrews J, Kastelein JJP, Merkely B, Nissen SE, Ray KK, et al. Effect of serial infusions of CER-001, a Pre- β high-density lipoprotein mimetic, on coronary atherosclerosis in patients following acute coronary syndromes in the CER-001 atherosclerosis regression acute coronary syndrome trial: a randomized clinical trial. *JAMA Cardiology.* 2018;3(9):815–22.
77. Watts GF, Karpe F. Republished review: triglycerides and atherogenic dyslipidaemia: extending treatment beyond statins in the high-risk cardiovascular patient. *Postgrad Med J.* 2011; 87(1033):776–82.
78. Wierzbicki AS, Kim EJ, Esan O, Ramachandran R. Hypertriglyceridaemia: an update. *J Clin Pathol.* 2022;75(12):798–806.
79. Ohmura H. Triglycerides as residual risk for atherosclerotic cardiovascular disease. *Circ J.* 2019;83(5):969–70.
80. Farnier M. Update on the clinical utility of fenofibrate in mixed dyslipidemias: mechanisms of action and rational prescribing. *Vasc Health Risk Manag.* 2008;4 (5):991–1000.
81. Fruchart JC, Santos RD. SPPARM alpha: the lazarus effect. *Curr Opin Lipidol.* 2019;30(6):419–27.
82. Sosale A, Saboo B, Sosale B. Saroglitazar for the treatment of hypertriglyceridemia in patients with type 2 diabetes: current evidence. *Diabetes Metab Syndr Obes.* 2015;8:189–96.
83. Arai H, Yamashita S, Yokote K, Araki E, Suganami H, Ishibashi S. Efficacy and safety of K-877, a novel selective peroxisome proliferator-activated receptor α modulator (SPPARM α), in combination with statin treatment: two randomised, double-blind, placebo-controlled clinical trials in patients with dyslipidaemia. *Atherosclerosis.* 2017;261:144–52.
84. Hirano T, Ito Y. The influence of triglycerides on small dense low-density lipoprotein cholesterol levels is attenuated in low low-density lipoprotein-cholesterol range: implications for the negative results of the PROMINENT trial. *J Diabetes Investig.* 2023; 14:902–6.
85. Sperling LS, Nelson JR. History and future of omega-3 fatty acids in cardiovascular disease. *Curr Med Res Opin.* 2016;32(2):301–11.

86. Ridker PM, MacFadyen JG, Thuren T, Libby P. Residual inflammatory risk associated with interleukin-18 and interleukin-6 after successful interleukin-1 β inhibition with canakinumab: further rationale for the development of targeted anti-cytokine therapies for the treatment of atherothrombosis. *Eur Heart J*. 2020; 41(23):2153–63.
87. Boden WE, Baum S, Toth PP, Fazio S, Bhatt DL. Impact of expanded FDA indication for icosapent ethyl on enhanced cardiovascular residual risk reduction. *Future Cardiol*. 2021;17(1):155.
88. Bays HE, Ballantyne CM, Doyle RT, Juliano RA, Philip S. Icosapent ethyl: eicosapentaenoic acid concentration and triglyceride-lowering effects across clinical studies. *Prostaglandins Other Lipid Mediat*. 2016;125:57–64.
89. Mason RP, Libby P, Bhatt DL. Emerging mechanisms of cardiovascular protection for the omega-3 fatty acid eicosapentaenoic acid. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2020; 40(5):1135–47.
90. Duran EK, Pradhan AD. Triglyceride-rich lipoprotein remnants and cardiovascular disease. *Clin Chem*. 2021;67(1):183–96.
91. Varbo A, Nordestgaard BG. Remnant lipoproteins. *Curr Opin Lipidol*. 2017;28 (4):300–7.
92. Varbo A, Benn M, Tybjaerg-Hansen A, Nordestgaard BG. Elevated remnant cholesterol causes both low-grade inflammation and ischemic heart disease, whereas elevated low-density lipoprotein cholesterol causes ischemic heart disease without inflammation. *Circulation*. 2013;128(12):1298–309.
93. Jepsen AM, Langsted A, Varbo A, Bang LE, Kamstrup PR, Nordestgaard BG. Increased remnant cholesterol explains part of residual risk of all-cause mortality in 5414 patients with ischemic heart disease. *Clin Chem*. 2016;62(4):593–604.
94. Zhang K, Qi X, Zhu F, Dong Q, Gou Z, Wang F, et al. Remnant cholesterol is associated with cardiovascular mortality. *Front Cardiovasc Med*. 2022;9:984711.
95. Masuda D, Sugimoto T, Tsujii K-i, Inagaki M, Nakatani K, Yuasa-Kawase M, et al. Correlation of fasting serum apolipoprotein B-48 with coronary artery disease prevalence. *Eur J Clin Invest*. 2012;42(9):992–9.
96. Albers JJ, Slee A, O'Brien KD, Robinson JG, Kashyap ML, Kwiterovich PO Jr, et al. Relationship of apolipoproteins A-1 and B, and lipoprotein(a) to

cardiovascular outcomes: the AIM-HIGH trial (atherothrombosis intervention in metabolic syndrome with low HDL/high triglyceride and impact on global health outcomes). *J Am Coll Cardiol.* 2013;62(17):1575–9.

97. Hoogeveen RC, Ballantyne CM. Residual cardiovascular risk at low LDL: remnants, lipoprotein(a), and inflammation. *Clin Chem.* 2021;67(1):143–53.

98. Tsimikas S. A test in context: lipoprotein(a): diagnosis, prognosis, controversies, and emerging therapies. *J Am Coll Cardiol.* 2017; 69(6):692–711.

99. Averna M, Stroes E. How to assess and manage cardiovascular risk associated with lipid alterations beyond LDL. *Atheroscler Suppl.* 2017; 26:16–24.

100. Tsimikas S, Gordts P, Nora C, Yeang C, Witztum JL. Statin therapy increases lipoprotein(a) levels. *Eur Heart J.* 2020; 41(24):2275–84.

101. Boffa MB, Koschinsky ML. Oxidized phospholipids as a unifying theory for lipoprotein(a) and cardiovascular disease. *Nat Rev Cardiol.* 2019; 16(5):305–18.

102. Dai W, Zhang Z, Zhao S. Baseline levels of serum high sensitivity C reactive protein and lipids in predicting the residual risk of cardiovascular events in Chinese population with stable coronary artery disease: a prospective cohort study. *Lipids Health Dis.* 2018;17(1):273.

103. Wensley F, Gao P, Burgess S, Kaptoge S, Di Angelantonio E, Shah T, et al. Association between C reactive protein and coronary heart disease: mendelian randomisation analysis based on individual participant data. *Br Med J.* 2011; 342: d548.

104. Kones R. Rosuvastatin, inflammation, C-reactive protein, JUPITER, and primary prevention of cardiovascular disease—a perspective. *Drug Des Devel Ther.* 2010; 4:383–413.

105. Ridker PM. Canakinumab for residual inflammatory risk. *Eur Heart J.* 2017;38(48):3545–8.

106. Hafiane A, Daskalopoulou SS. Targeting the residual cardiovascular risk by specific anti-inflammatory interventions as a therapeutic strategy in atherosclerosis. *Pharmacol Res.* 2022;178:106157.

107. Naranjo A, Sokka T, Descalzo MA, Calvo-Alén J, Hørslev-Petersen K, Luukkainen RK, et al. Cardiovascular disease in patients with rheumatoid arthritis: results from the QUEST-RA study. *Arthritis Res Ther.* 2008;10(2):R30.

108. Ridker PM, Everett BM, Pradhan A, MacFadyen JG, Solomon DH, Zaharris E, et al. Low-dose methotrexate for the prevention of atherosclerotic events. *N Engl J Med*. 2018;380(8):752–62.
109. Ajala ON, Everett BM. Targeting inflammation to reduce residual cardiovascular risk. *Curr Atheroscler Rep*. 2020; 22(11):66.
110. Kraler S, Wenzl FA, Lüscher TF. Repurposing colchicine to combat residual cardiovascular risk: the LoDoCo2 trial. *Eur J Clin Invest*. 2020;50(12):e13424.
111. Ridker PM, Lei L, Ray KK, Ballantyne CM, Bradwin G, Rifai N. Effects of bempedoic acid on CRP, IL-6, fibrinogen and lipoprotein(a) in patients with residual inflammatory risk: a secondary analysis of the CLEAR harmony trial. *J Clin Lipidol*. 2023;17(2):297–302.
112. Davidson M, Bowden CH, Day WW. Weight loss and cardiovascular risk reduction over 2 years with controlled-release phentermine-topiramate. *J Am Coll Cardiol*. 2011;57(14):E545.
113. Koenig W. Treating residual cardiovascular risk: will lipoprotein-associated phospholipase A2 inhibition live up to its promise? *J Am Coll Cardiol*. 2008;51 (17):1642–4.
114. Hassan M. STABILITY And SOLID-TIMI 52: lipoprotein associated phospholipase A2 (Lp-PLA2) as a biomarker or risk factor for cardiovascular diseases. *Glob Cardiol Sci Pract*. 2015;2015:6.
115. Passacquale G, Di Giosia P, Ferro A. The role of inflammatory biomarkers in developing targeted cardiovascular therapies: lessons from the cardiovascular inflammation reduction trials. *Cardiovasc Res*. 2016;109(1):9–23.
116. Hamilton SJ, Watts GF. Atherogenic dyslipidemia and combination pharmacotherapy in diabetes: recent clinical trials. *Rev Diabet Stud*. 2013;10(2- 3):191–203.
117. Kajikawa M, Higashi Y. Triglycerides and endothelial function: molecular biology to clinical perspective. *Curr Opin Lipidol*. 2019;30(5):364–9.
118. Senguttuvan NB, Subramanian V, Venkatesan V, Muralidharan TR, Sankaranarayanan K. Clonal hematopoiesis of indeterminate potential (CHIP) and cardiovascular diseases-an updated systematic review. *J Genet Eng Biotechnol*. 2021;19(1):105.

119. Gallone G, Baldetti L, Pagnesi M, Latib A, Colombo A, Libby P, et al. Medical therapy for long-term prevention of atherothrombosis following an acute coronary syndrome. *J Am Coll Cardiol*. 2018;72(23):2886–903.
120. Bonaca MP, Bhatt DL, Cohen M, Steg PG, Storey RF, Jensen EC, et al. Longterm use of ticagrelor in patients with prior myocardial infarction. *N Engl J Med*. 2015;372(19):1791–800.
121. Rocca B, Rubboli A, Zaccardi F. Antithrombotic therapy and revascularisation strategies in people with diabetes and coronary artery disease. *Eur J Prev Cardiol*. 2019;26(2):92–105.
122. Patrono C. Fighting residual cardiovascular risk in stable patients with atherosclerotic vascular disease: COMPASS in context. *Cardiovasc Res*. 2017;113 (14):e61–e3.
123. Visseren FLJ, Mach F, Smulders YM, Carballo D, Koskinas KC, Bäck M, et al. 2021 ESC guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Eur Heart J*. 2021; 42(34):3227–337.
124. Mega JL, Braunwald E, Wiviott SD, Bassand JP, Bhatt DL, Bode C, et al. Rivaroxaban in patients with a recent acute coronary syndrome. *N Engl J Med*. 2012; 366(1):9–19.
125. Hoogeveen RM, Hanssen NMJ, Brouwer JR, Mosterd A, Tack CJ, Kroon AA, et al. The challenge of choosing in cardiovascular risk management. *Neth Heart J*. 2022; 30(1):47–57.

CAPÍTULO 23

A IMPORTÂNCIA DAS EQUIPES MULTIDISCIPLINARES NO CUIDADO DE PACIENTES COM DOENÇA CARDIOVASCULAR

Hilderlaine dos Santos Borges

RESUMO

As doenças cardiovasculares (DCV) representam uma das principais causas de morbimortalidade no mundo. Diante da complexidade desses quadros clínicos, o tratamento eficaz exige a atuação de equipes multidisciplinares, compostas por profissionais de diversas áreas da saúde, incluindo médicos, enfermeiros, fisioterapeutas, nutricionistas, psicólogos e assistentes sociais. A abordagem multidisciplinar permite uma assistência mais completa e personalizada, melhorando a adesão ao tratamento e reduzindo complicações. O cardiologista é responsável pelo diagnóstico e tratamento clínico, enquanto o enfermeiro desempenha papel fundamental na educação em saúde e no monitoramento dos sinais vitais. O fisioterapeuta auxilia na reabilitação cardiovascular, contribuindo para a recuperação da capacidade funcional e qualidade de vida dos pacientes. Já o nutricionista orienta sobre a alimentação adequada, essencial para o controle de fatores de risco como hipertensão e dislipidemias. O psicólogo, por sua vez, atua no suporte emocional, ajudando a reduzir o estresse e a ansiedade, fatores que podem agravar as DCV. Estudos demonstram que equipes bem estruturadas promovem melhor prognóstico e qualidade de vida, reduzindo internações e reinternações hospitalares. A comunicação eficiente entre os membros da equipe é essencial para garantir um cuidado coordenado e individualizado, considerando as necessidades de cada paciente. Além disso, a educação continuada dos profissionais e o uso de protocolos baseados em evidências são fundamentais para o sucesso do tratamento. Portanto, a atuação das equipes multidisciplinares no cuidado de pacientes com doenças cardiovasculares é indispensável para um tratamento mais eficaz e humanizado. A integração de diferentes especialidades permite uma visão holística do paciente, otimizando os desfechos clínicos e promovendo maior bem-estar.

Palavras-chave: Equipe de Assistência ao Paciente. Doenças Cardiovasculares. Atenção Multidisciplinar. Reabilitação Cardíaca. Cuidado Integral

1. INTRODUÇÃO

A cardiologia preventiva desempenha um papel relevante na redução do fardo das doenças cardiovasculares (DVC), que continuam sendo uma das principais causas de morbidade e mortalidade em todo o mundo. Embora as abordagens tradicionais para o tratamento cardiovascular se concentrem no gerenciamento de condições agudas, há um reconhecimento crescente da importância das medidas preventivas em ambientes de internação. Nesse contexto, a implementação de equipes multidisciplinares e intervenções inovadoras para pacientes internados surge como uma estratégia promissora para transformar os caminhos de tratamento e melhorar os resultados dos pacientes¹.

As equipes multidisciplinares representam uma mudança de paradigma na prestação de cuidados de saúde, reunindo diversas especialidades de cardiologia, enfermagem, nutrição, fisioterapia e serviço social para abordar os fatores de risco cardiovascular de forma holística. Ao integrar fluxos de trabalho estruturados e canais de comunicação contínuos, essas equipes facilitam a identificação e intervenção precoces para fatores de risco cardiovascular durante internações hospitalares. Além disso, as estruturas de tomada de decisão conjunta das equipes multidisciplinares permitem planos de tratamento personalizados adaptados às necessidades individuais, otimizando as trajetórias dos pacientes e prevenindo complicações¹.

Em conjunto com equipes multidisciplinares, intervenções inovadoras para pacientes internados motivam o uso da tecnologia e o envolvimento do paciente para aumentar os esforços de cardiologia preventiva. De módulos educacionais a plataformas digitais interativas e programas de bem-estar, essas intervenções capacitam os pacientes com conhecimento e habilidades para o gerenciamento do risco cardiovascular. Além disso, dispositivos vestíveis, sistemas de monitoramento remoto e serviços de teleconsulta permitem o rastreamento em tempo real dos sinais vitais e facilitam a comunicação contínua entre pacientes e profissionais de saúde. Por meio de estudos de caso detalhados e avaliações de resultados, a eficácia dessas intervenções na redução de readmissões hospitalares e no empoderamento do paciente é ressaltada, estabelecendo as bases para esforços preventivos sustentados além do ambiente de internação¹.

Conforme o fardo da doença cardiovascular continua a aumentar, a integração de equipes multidisciplinares e intervenções inovadoras para pacientes internados tem potencial para inovar o cenário da cardiologia preventiva em ambientes hospitalares. Ao promover a colaboração, aumentar o envolvimento do paciente e estimular o uso tecnologia, essas abordagens representam uma mudança proativa em direção ao cuidado preventivo, visando reduzir a incidência e o impacto da DVC em pacientes individuais e sistemas de saúde¹.

Com a evolução da cardiologia preventiva em ambientes de internação, várias tendências e desafios merecem atenção. Uma tendência é

a integração de algoritmos de inteligência artificial (IA) e aprendizado de máquina na previsão de risco e planejamento de tratamento personalizado. Ao analisar dados sobre fatores genéticos, clínicos e de estilo de vida, os modelos baseados em IA podem facilitar a identificação precoce de indivíduos com risco elevado de DCV, permitindo intervenções oportunas para mitigar riscos. Os sistemas de suporte à decisão baseados em IA também prometem otimizar estratégias de tratamento e aprimorar a tomada de decisão clínica, aumentando assim a eficácia dos esforços de cardiologia preventiva¹.

Porém, a ampla adoção da IA na prática clínica exige o enfrentamento de desafios relacionados à privacidade de dados, vies algorítmico e confiança do clínico, ressaltando a necessidade de estruturas regulatórias robustas e colaboração interdisciplinar para aproveitar todo o seu potencial. Apesar dos avanços na cardiologia preventiva, vários obstáculos persistem, impedindo a implementação eficaz de estratégias preventivas em ambientes de internação. Um desses desafios é a subutilização de intervenções baseadas em evidências, devido a barreiras sistêmicas, incluindo recursos limitados, restrições de tempo e cultura organizacional. Estudos indicam adesão abaixo do ideal às terapias recomendadas pelas diretrizes e modificações no estilo de vida entre provedores de saúde e pacientes².

Abordar essas barreiras exige esforço para agilizar os processos de atendimento, aprimorar a educação dos profissionais e promover o empoderamento do paciente, por meio de intervenções personalizadas e suporte comportamental. Promover uma cultura de prevenção exige uma mudança de paradigma na prestação de cuidados de saúde, priorizando a avaliação proativa de risco e o planejamento personalizado de cuidados, para reduzir o crescente fardo das DCVs de forma eficaz. A cardiologia preventiva representa a base da prática contemporânea de assistência médica, com ambientes de internação servindo como suporte para intervenção precoce e mitigação de riscos. Por meio de colaborações interdisciplinares e intervenções inovadoras, as equipes de assistência médica podem criar caminhos de cuidados adaptados às necessidades individuais dos pacientes, promovendo assim resultados cardiovasculares superiores².

Adotar tendências emergentes, como previsão de risco orientada por IA e medicina personalizada, promete otimizar o atendimento. No entanto, abordar desafios, como a subutilização de intervenções baseadas em evidências, exige esforços para superar barreiras e promover uma cultura de prevenção dentro dos sistemas de assistência médica. Ao aproveitar os insights obtidos de pesquisas empíricas e estudos de caso do mundo real, os profissionais da saúde podem traçar um curso em direção a um futuro em que as iniciativas de cardiologia preventiva se desenvolvam, garantindo, com isso, a redução da morbidade e mortalidade cardiovascular².

2. DEFINIÇÃO E COMPOSIÇÃO DE EQUIPES MULTIDISCIPLINARES INTEGRADAS

A composição diversificada e a abordagem cooperativa ao tratamento de pacientes, por equipes multidisciplinares integradas em cardiologia preventiva em ambientes de internação são características do campo^{3,4}. Cardiologistas, enfermeiros, nutricionistas, fisioterapeutas, farmacêuticos, psicólogos, assistentes sociais e outros são incluídos nessas equipes e cada membro contribui com conhecimento e habilidades especializados³. Por exemplo, enfermeiros são essenciais no monitoramento e educação de pacientes, enquanto cardiologistas se concentram no diagnóstico e tratamento de doenças cardíacas⁴. Farmacêuticos, por sua vez, lidam com produtos farmacêuticos, nutricionistas aconselham sobre dieta, fisioterapeutas ajudam na reabilitação e psicólogos cuidam de problemas psicológicos que comprometem a saúde cardiovascular³. Assistentes sociais garantem uma abordagem holística à cardiologia preventiva, avaliando determinantes sociais da saúde e facilitando o acesso a recursos comunitários⁴.

Devido à composição variada, equipes multidisciplinares integradas estão mais bem equipadas para abordar as interações entre estilo de vida, fatores psicológicos e clínicos que afetam a saúde cardiovascular, melhorando os resultados dos pacientes. Estudos indicam que a incorporação de profissionais de saúde heterogêneos, em equipes multidisciplinares integradas, leva a melhores resultados para os pacientes e maior qualidade de atendimento^{3,4}. Essas equipes podem oferecer terapia completa e holística, que abordam a natureza complexa das DCV, utilizando as habilidades individuais de cada membro³.

Pesquisas demonstraram, por exemplo, que modelos de atendimento colaborativo, envolvendo equipes multidisciplinares, estão ligados à melhor adesão ao regime de tratamento, melhor gerenciamento de fatores de risco cardiovascular e menos readmissões em hospitais entre pacientes com DCV⁴. Além disso, a abordagem interdisciplinar dessas equipes permite a detecção e o tratamento precoces de fatores de risco cardiovascular, o que pode interromper a progressão e as consequências da doença³. Equipes multidisciplinares integradas são essenciais para mudar os caminhos de atendimento ao paciente internado, pois oferecem métodos de cardiologia preventiva abrangentes e centrados no paciente. Sua composição pode mudar de acordo com as necessidades dos pacientes, recursos institucionais e requisitos terapêuticos específicos^{3,4}.

Dependendo da complexidade e acuidade dos pacientes, algumas instituições podem formar equipes de cardiologia preventiva ad hoc. Outros, por outro lado, podem ter equipes especializadas com experiência em avaliação e gestão de risco cardiovascular³. O trabalho em equipe e a comunicação eficazes são importantes para melhorar os resultados, independentemente da composição do grupo⁴. Essas equipes são capacitadas para fornecer cuidados integrados e coordenados, que atendam

às necessidades holísticas dos pacientes com DCV, promovendo uma cultura de trabalho em equipe e respeito mútuo³.

3. FLUXOS DE TRABALHO E MEIOS DE COMUNICAÇÃO DAS EQUIPES MULTIDISCIPLINARES

Os principais elementos das equipes multidisciplinares integradas em cardiologia preventiva correspondem a processos estruturados e canais de comunicação eficientes³⁻⁵. Isso garante que seus membros tenham consciência de suas contribuições de atendimento, sendo suas funções e seus deveres claramente definidos⁵. Reuniões frequentes da equipe promovem uma cultura de cooperação e criatividade, oferecendo oportunidades para tomada de decisão cooperativa, planejamento de cuidados e troca de conhecimento³. Para facilitar o intercâmbio de informações e a continuidade do atendimento entre as disciplinas, registros eletrônicos de saúde (EHRs) devem ser adotados, pois permitem intervenções rápidas e reduzem erros⁵. Os fluxos de trabalho são simplificados por protocolos e procedimentos padronizados, o que melhora a eficácia e a consistência da prestação de cuidados⁴.

Além disso, as tecnologias de comunicação que permitem a comunicação em tempo real e o compartilhamento de informações entre os membros da equipe, incluindo portais de documentação compartilhada e sistemas de mensagens seguras, otimizam ainda mais a coordenação e a colaboração³. As equipes multidisciplinares incorporadas podem aprimorar o atendimento centrado no paciente e melhorar os resultados cardiovasculares adotando procedimentos e canais de comunicação padronizados. Estudos revelam que processos organizados e canais de comunicação eficientes em equipes interdisciplinares levam a melhores resultados para os pacientes e cuidados de maior qualidade³⁻⁵.

Procedimentos e protocolos de cuidados padronizados, por exemplo, demonstraram em estudos seu potencial para reduzir a variabilidade da prática e promover uma prestação de cuidados mais consistente e baseada em evidências⁴. Os registros eletrônicos de saúde também ajudam na tomada de decisões interdisciplinares e no compartilhamento de informações, o que melhora a continuidade do tratamento e diminui a possibilidade de erros⁵. As reuniões frequentes da equipe fornecem um entendimento comum dos requisitos do paciente e dos objetivos do tratamento, oferecendo oportunidades para colaboração interprofissional e troca de conhecimento³.

Os processos estruturados dentro de equipes multidisciplinares são outro aspecto importante, pois maximizam o uso de recursos e a eficiência, ao melhorarem a comunicação e agilizarem os fluxos de trabalho, beneficiando os pacientes e os profissionais de saúde. Embora canais estruturados de comunicação e procedimentos dentro de equipes interdisciplinares tenham inúmeras vantagens, pode haver desafios em sua implementação e otimização³⁻⁵.

Em seu estudo Furze et al³ consideram que a colaboração bem-sucedida pode ser prejudicada por variações na composição da equipe, estilos de comunicação e procedimentos institucionais. Além disso, restrições tecnológicas e questões de privacidade relacionadas a registros eletrônicos de saúde podem impedir a troca de informações e a interoperabilidade do sistema^{3,5}. Para abordar essas questões, as equipes interdisciplinares precisam de liderança proativa, treinamento contínuo e um compromisso com a melhoria contínua da qualidade. As organizações de saúde podem aumentar a capacidade dessas equipes fornecendo tratamento cardiológico preventivo de qualidade e centrado no paciente em ambientes de internação, removendo obstáculos aos fluxos de trabalho e canais de comunicação organizados e promovendo uma cultura de liderança proativa³.

4. ESTRUTURAS DE TOMADA DE DECISÃO CONJUNTA PARA IDENTIFICAR E INTERVIR PRECOCEMENTE NOS FATORES DE RISCO CARDIOVASCULAR

Equipes multidisciplinares integradas utilizam estruturas de tomada de decisão conjunta para identificar e intervir precocemente nos fatores de risco cardiovascular entre pacientes internados, prevenindo assim resultados adversos^{3,5}. Ao alavancar diretrizes baseadas em evidências e ferramentas de avaliação de risco, os membros da equipe avaliam colaborativamente os perfis de risco cardíaco dos pacientes e desenvolvem planos de cuidados personalizados adaptados às necessidades individuais⁵.

A tomada de decisão compartilhada, envolvendo pacientes, garante que as intervenções estejam alinhadas com suas preferências e prioridades, aumentando a adesão ao tratamento e o engajamento³. Discussões multidisciplinares podem se concentrar na otimização de regimes de medicação, implementação de mudanças no estilo de vida e abordagem de fatores psicossociais que contribuem para o risco cardiovascular⁴. A identificação e intervenção precoces de fatores de risco permitem o início oportuno de terapias apropriadas, prevenindo a progressão da doença e complicações⁵.

Estruturas de tomada de decisão conjunta promovem colaboração e sinergia entre os membros da equipe, reforçando a importância de uma abordagem centrada no paciente para cardiologia preventiva³. Equipes multidisciplinares integradas podem efetivamente reduzir riscos cardiovasculares e otimizar trajetórias de cuidados ao paciente, por meio de experiência coletiva e tomada de decisão compartilhada. A integração de estruturas de tomada de decisão conjunta demonstrou melhorar significativamente os resultados dos pacientes e reduzir a carga de DCV³⁻⁵.

Estudos demonstraram que modelos de cuidados colaborativos, envolvendo tomada de decisão conjunta, registram melhor gerenciamento de fatores de risco cardiovascular, maior adesão aos regimes de tratamento e redução de readmissões hospitalares entre pacientes com DCV⁴. Além disso, a tomada de decisão compartilhada, onde os pacientes participam ativamente

do processo, expressando suas preferências e preocupações, os capacita a participar ativamente de seus cuidados, levando à melhoria da satisfação com o tratamento e da qualidade de vida relacionada à saúde³. Ao estimular a participação dos pacientes, as equipes multidisciplinares podem abordar preferências, valores e preocupações individuais, resultando em intervenções mais personalizadas e eficazes⁵. A identificação e intervenção precoces de fatores de risco cardiovascular, por meio de estruturas de tomada de decisão conjunta, também permitem o início oportuno de estratégias preventivas, reduzindo a incidência de eventos cardiovasculares e melhorando os resultados de longo prazo³.

Apesar dos inúmeros benefícios associados, podem surgir desafios em sua implementação e otimização dentro de equipes multidisciplinares³⁻⁵. A variabilidade nas preferências do paciente, origens culturais e níveis de alfabetização em saúde são alguns fatores que podem impactar a eficácia desse processos³. Restrições de tempo e limitações de recursos são outros aspectos que podem interferir na avaliação abrangente de riscos e no compartilhamento de informações⁴. Enfrentar esses desafios requer treinamento contínuo, educação do paciente e suporte organizacional, importante para o fornecimento dos recursos necessários, estimulando uma cultura de colaboração e promovendo a comunicação eficaz nas equipes multidisciplinares. Ao superar essas barreiras, é possível otimizar o atendimento ao paciente e os resultados em cardiologia preventiva em ambientes de internação⁵.

5. O PAPEL DAS EQUIPES MULTIDISCIPLINARES NAS DIFERENTES DOENÇAS CARDIOVASCULARES

5.1 Doença valvular cardíaca

Neste cenário, as funções da equipe multidisciplinar visam avaliar a gravidade da doença do paciente, determinar quais intervenções, se houver, são apropriadas e discutir os riscos, benefícios e alternativas das opções de tratamento disponíveis com o paciente^{6,7}. A avaliação completa dos sintomas dos pacientes e a interpretação precisa da imagem cardíaca multimodal e hemodinâmica invasiva são necessárias para a avaliação de pacientes com VHD complexa. A interpretação ideal dos dados de imagem cardíaca geralmente requer a contribuição de um médico de imagem intervencionista cardíaca estrutural⁸.

Para pacientes que precisam de reparo ou substituição de válvula, a equipe multidisciplinar deve formular uma recomendação para intervenção transcaterter ou cirúrgica. Este processo deve levar em consideração as preferências individuais do paciente e os valores de saúde por meio do uso da tomada de decisão compartilhada, ao mesmo tempo em que atende os critérios das instituições hospitalares⁶⁻⁸.

A substituição da válvula aórtica transcaterter (TAVR), o procedimento de doença valvular cardíaca mais realizado, é atualmente para pacientes de

baixo, médio e alto risco com estenose aórtica (EA). Portanto, é importante que a equipe multidisciplinar tome decisões de tratamento em um amplo espectro de idade do paciente, risco cirúrgico e cenários anatômicos – pacientes com doença bicúspide, alargamento da raiz aórtica e/ou DAC concomitante. Também deve identificar candidatos mais velhos para TAVR, que podem estar comprometidos de forma irreversível para troca da válvula aórtica e mais adequados para cuidados paliativos⁹.

Especialistas em cuidados geriátricos e/ou paliativos consultivos desempenham um papel importante nesse caso. O American College of Cardiology (ACC) tem um auxílio de decisão útil que pode ajudar os pacientes a tomar decisões informadas sobre troca da válvula aórtica cirúrgica vs. TAVR. Conceitos semelhantes sustentam a tomada de decisão da equipe multidisciplinar no tratamento de pacientes com doenças mitrais, tricúspides e pulmonares. No processo de tomada de decisões de tratamento, o gerenciamento ao longo da vida do paciente com DVC deve ser cuidadosamente considerado, incluindo a durabilidade do dispositivo e a viabilidade e segurança de procedimentos futuros⁶.

Os membros da equipe principal, da equipe multidisciplinar para VHDs, geralmente incluem cardiologistas intervencionistas, cirurgões cardíacos, médicos de imagem intervencionista cardíaca estrutural e clínicos de prática avançada^{6,10}. Embora vários outros profissionais de saúde possam desempenhar papéis importantes antes, durante e/ou depois da fase hospitalar do atendimento – incluindo médicos encaminhadores, cardiologistas consultores, anestesiológicos cardíacos, subespecialistas médicos e/ou cirúrgicos, enfermeiros, equipe de laboratório de cateterismo cardíaco e sala de cirurgia, farmacêuticos e coordenadores de pesquisa clínica –, eles geralmente não fazem parte da equipe principal⁶.

5.2 Revascularização miocárdica (ICP vs. CABG)

Com a prevalência de DAC aumentando, os cardiologistas passaram a atender mais pacientes com doença multiarterial complexa, incluindo doença do tronco principal esquerdo e/ou triarterial. As decisões de tratamento para esses pacientes devem considerar a idade dos pacientes, comorbidades, riscos de procedimento e preferências pessoais. Avanços técnicos e melhor experiência do operador tornaram a ICP uma opção viável para mais pacientes de alto risco com DAC multiarterial e/ou do tronco principal esquerdo, muitos dos quais apresentam risco muito alto para CABG, devido à idade avançada ou comorbidades¹¹.

As diretrizes da ACC/American Heart Association/Society for Cardiovascular Angiography and Interventions fornecem recomendações de tratamento baseadas em evidências para pacientes com DAC multiarterial e enfatizam a importância da contribuição da equipe multidisciplinar¹². Porém, a base de evidências que sustenta essas recomendações provém de ensaios clínicos comparando CABG com ICP, que excluíram pacientes com

comorbidades graves e fragilidade acentuada. É no espaço de incerteza e equilíbrio clínico entre ICP e CABG que a equipe multidisciplinar tem seu maior valor¹³. Ao fazer recomendações de revascularização para esses pacientes, a consideração cuidadosa da idade, das barreiras técnicas para CABG ou ICP – acesso vascular/doença arterial periférica, aorta de porcelana ou tórax hostil – e das comorbidades, como doença pulmonar, renal ou hepática crônica grave, câncer ativo, função ventricular esquerda ou direita deprimida, doença valvar concomitante grave, cirurgias cardíacas anteriores, comprometimento cognitivo e estado nutricional, é primordial¹².

Para revisões de pacientes com DAC complexa de alto risco, os membros principais da equipe multidisciplinar correspondem àqueles diretamente envolvidos na decisão e execução de procedimentos de revascularização coronária – cardiologistas intervencionistas, cirurgiões cardíacos, anesthesiologistas cardíacos e clínicos de prática avançada. No entanto, membros estendidos da equipe – geriátricos, cuidados paliativos e/ou especialistas em IC – podem ser necessários para fornecer informações adicionais antes ou após a revascularização. As instituições envolvidas no tratamento de rotina desses pacientes complexos podem definir operadores específicos (cardiologistas intervencionistas e cirurgiões cardíacos), que sejam proficientes na execução de procedimentos de revascularização coronária de alto risco e tecnicamente desafiadores¹⁴.

Uma equipe multidisciplinar de DAC complexo totalmente operacional deve fornecer revisão formal de casos por uma equipe que inclua pelo menos cardiologistas intervencionistas e cirurgiões cardíacos. Informações clínicas, incluindo sintomas, histórico médico/cirúrgico, achados laboratoriais, testes não invasivos (ecocardiografia transtorácica, teste de estresse) e dados invasivos (cateterismo cardíaco direito e esquerdo, angiograma coronário), são melhor capturadas em um formulário de relato de caso, que pode ser usado durante as reuniões da equipe multidisciplinar para trocar informações e facilitar as recomendações finais de tratamento. Até o momento, o uso generalizado da equipe multidisciplinar neste cenário ainda não foi alcançado, com um relatório mostrando que apenas 3% dos pacientes em potencial foram encaminhados para revisão da equipe¹⁴.

5.3 IC avançada e no transplante cardíaco

Apesar dos avanços em terapias farmacológicas e baseadas em dispositivos, os resultados de pacientes com IC avançada continuam ruins¹⁵. Com as opções de tratamento se tornando cada vez mais complexas, o atendimento multidisciplinar é necessário para fornecer terapias eficazes em todo o espectro de pacientes com IC. A equipe multidisciplinar de IC demonstrou melhorar a qualidade geral do atendimento, o envolvimento do paciente e a segurança da medicação, ao mesmo tempo em que reduz a duração e a frequência de hospitalizações recorrentes por IC¹⁶⁻¹⁹.

As diretrizes de IC da ACC/American Heart Association/Heart Failure Society of America endossam o atendimento multidisciplinar para auxiliar na

transição do ambiente hospitalar para o ambulatorial e para reduzir o risco de re-hospitalização – recomendações que também se aplicam a pacientes que recebem transplante cardíaco e dispositivos de assistência ventricular esquerda²⁰. Agências reguladoras determinaram uma abordagem de equipe multidisciplinar para a avaliação e o atendimento de pacientes com IC avançada, submetidos à colocação de dispositivo de assistência ventricular esquerda ou cirurgia de transplante cardíaco²¹.

Na última década, houve avanços significativos em terapias farmacológicas, transcater e cirúrgicas para IC. Embora várias terapias novas tenham se tornado comercialmente disponíveis, nem todas foram incluídas nas diretrizes de tratamento mais recentes²⁰. Portanto, a contribuição da equipe multidisciplinar é necessária para fornecer insights sobre quando e como implementar as terapias avançadas mais atualizadas e eficazes. Os membros principais da equipe multidisciplinar para pacientes com IC avançada geralmente incluem cardiologistas de IC avançada, clínicos de prática avançada, farmacêuticos, enfermeiros e coordenadores de programas de IC. Os membros estendidos da equipe podem incluir médicos de cuidados intensivos, cirurgiões cardíacos, fisioterapeutas, especialistas em cuidados paliativos, nefrologistas, endocrinologistas, pneumologistas, assistentes sociais, nutricionistas, enfermeiros de transplante e/ou dispositivo de assistência ventricular esquerda, especialistas em doenças infecciosas e psicólogos. A contribuição dos membros da equipe varia dependendo do ambiente clínico (ambulatorial vs. hospitalar), necessidades específicas e circunstâncias sociais do paciente e experiência local²⁰.

O surgimento de tratamentos eficazes para cardiomiopatias infiltrativas, como amiloide e sarcoide cardíacos, colocou mais ênfase na equipe multidisciplinar, pois o tratamento geralmente requer a contribuição de uma variedade de profissionais de saúde – cardiologistas, médicos de imagem cardíaca avançada, farmacêuticos, geneticistas, pneumologistas e endocrinologistas. Os campos em rápida expansão de terapias de IC estruturais e baseadas em dispositivos também exigem coordenação eficaz de cuidados entre especialistas em IC, cardiologistas intervencionistas, cirurgiões cardíacos, médicos de imagem intervencionista e intensivistas. Ao elaborar planos de tratamento, a equipe multidisciplinar de IC deve incorporar as preferências do paciente e os valores de saúde, ao mesmo tempo em que se esforça para reduzir as disparidades de assistência médica²².

5.4 Doença cardíaca congênita do adulto (ACHD)

Pacientes com grandes defeitos cardíacos congênitos requerem cuidados de saúde especializados por toda a vida. Historicamente, o cuidado para esses pacientes tende a ser desarticulado, caracterizado por vários profissionais individuais, resultando em cuidados fragmentados. Em 2017, a Adult Congenital Heart Association lançou, nos Estados Unidos, um sistema de acreditação que definiu os recursos, a equipe e os processos necessários para o cuidado ideal, os resultados clínicos e a segurança dos pacientes com

ACHD. Dois níveis de programas foram criados: centros de atendimento e centros de atendimento abrangente.

Nesse caso, o centro de atendimento trabalha com os centros de atendimento abrangente mais avançados, como programas satélites. Atualmente, 43 programas de CHD credenciados no país, sendo a equipe multidisciplinar um componente importante em cada um desses programas. Os principais membros da equipe multidisciplinar incluem diretores médicos do ACHD, cirurgiões cardíacos (com treinamento especializado em ACHD), cardiologistas intervencionistas, eletrofisiologistas, especialistas em IC, anesthesiologistas cardíacos, clínicos de prática avançada, enfermeiros do ACHD e assistentes sociais. Para abordar as necessidades complexas dos pacientes com ACHD, a equipe também deve ter acesso a serviços de medicina reprodutiva, imagens avançadas e tratamento para hipertensão arterial pulmonar, visando facilitar a adesão de especialistas em medicina pulmonar, obstetrícia e ginecologia e imagens. Ao apresentar as recomendações finais de tratamento, é importante que a equipe considere o plano de tratamento vitalício para pacientes com ACHD e acompanhe seus resultados de longo prazo²².

5.4 Cardio-oncologia

Doenças cardiovasculares e câncer compartilham fatores de risco comuns, incluindo idade avançada, comportamentos de saúde e comorbidades, que ajudam a explicar sua coexistência frequente. Certas terapias contra o câncer, por si só, desempenham um papel etiológico no desenvolvimento e progressão de DCVs. Isso levou à necessidade de profissionais cardiovasculares especificamente treinados para gerenciar pacientes com câncer ativo e sobreviventes de câncer com DCV existente, sob os cuidados da cardio-oncologia. Cardio-oncologistas têm experiência em fornecer cuidados abrangentes a pacientes com doença cardíaca e câncer coexistentes e em prevenir e tratar as complicações cardiovasculares do câncer e terapias contra a doença, com o objetivo de melhorar o prognóstico do paciente e limitar interrupções na terapia anticancerígena²³.

Cardio-oncologia requer cooperação multidisciplinar entre equipes de cardiologia, hematologia-oncologia e outras disciplinas. Cardiologistas, oncologistas e clínicos de prática avançada formam os principais membros das equipes multidisciplinares de cardio-oncologia. Os farmacêuticos, por sua vez, desempenham um papel fundamental ao auxiliarem no desenvolvimento de planos de tratamento cardíaco e oncológico, com o objetivo de minimizar o risco de interações medicamentosas, prolongamento do intervalo QTc, sangramento e tromboembolismo^{24,25}.

Porém, a composição da equipe multidisciplinar e o momento dos procedimentos cardíacos podem variar de acordo com o estágio do câncer, a natureza da terapia do câncer e a urgência e a necessidade de intervenção cardíaca. Por exemplo, pacientes com VHD carcinoide normalmente exigem uma equipe multidisciplinar, formada por cardiologistas, cirurgiões

cardiorádicos, anestesiólogistas cardíacos e oncologistas para avaliar o estado cardiovascular e funcional do paciente, a extensão da doença carcinóide extracárdica e orientar o uso de análogos de somatostatina antes, durante e após a cirurgia para prevenir crise carcinóide perioperatória^{24,25}.

O International Cardiac Tumor Board é um modelo de trabalho multidisciplinar eficaz projetado para atender a um grupo incomum de problemas cardiovasculares. Este conselho compartilhou liderança e colaboração de cirurgia cardíaca, oncologia, cardiologia, radio-oncologia, imagem e patologia em várias instituições nos Estados Unidos, Canadá e Europa. Reuniões mensais híbridas virtuais e presenciais são coordenadas por clínicos de prática avançada, e o conselho é configurado para apresentação de casos, discussão e encaminhamento para instituições oncológicas e cirúrgicas terciárias. Este modelo de atendimento atende a várias instituições, em diversos países²⁶.

5.5 Cardio-obstetrícia

As alterações hemodinâmicas durante a gravidez, incluindo aumentos na frequência cardíaca e no débito cardíaco, podem exacerbar condições de DCV preexistentes. Doenças cardiovasculares que ocorrem antes da concepção, durante a gravidez ou na fase periparto podem exigir a experiência de uma equipe multidisciplinar. Exemplos de DCVs crônicas que impactam significativamente a gravidez incluem DAC estável, VHD (mitral e EA em particular) e cardiomiopatias (cardiomiopatia periparto). Cenários cardiovasculares urgentes, como infarto agudo do miocárdio resultante de dissecação espontânea da artéria coronária, comprometimento hemodinâmico de VHD no terceiro trimestre, fases pós-parto e choque cardiogênico secundário a periparto e outras cardiomiopatias, podem se apresentar abruptamente e exigir cuidados emergenciais. Pacientes com aortopatias, como aquelas associadas à doença da valva aórtica bicúspide, também requerem monitoramento rigoroso e cuidados de uma equipe multidisciplinar durante os estágios da gravidez²⁷.

A avaliação cardio-obstétrica pré-natal inclui uma revisão completa do histórico médico anterior da paciente, procedimentos cardiovasculares anteriores, histórico de medicamentos e necessidade de ajuste durante a gravidez, além de teste de esforço físico em pacientes com VHD assintomática. O aconselhamento genético pode ser indicado em pacientes com condições hereditárias, como aortopatias. A avaliação de um cirurgião cardíaco e/ou um cardiologista intervencionista na equipe multidisciplinar é garantida em pacientes com VHD grave para determinar qual intervenção é indicada preventivamente para evitar descompensação durante a gravidez. O atendimento multidisciplinar também pode ser garantido antes da concepção para avaliação de risco e consideração de intervenções pré-concepcionais²⁸.

O objetivo da equipe multidisciplinar cardio-obstetrícia é maximizar a saúde materna e fetal. Portanto, o desafio é formular recomendações que não sejam apenas centradas no paciente, mas também considerem a saúde fetal/neonatal. A expansão da equipe multidisciplinar para incluir especialistas em medicina materno-fetal e neonatologia é necessária para avaliar o risco fetal em relação à idade gestacional. Como a cirurgia cardíaca durante a gravidez está associada a um risco aumentado de perda fetal, as terapias transcater são preferidas quando viáveis e eficazes. Mas, os efeitos da radiação ionizante no feto não nascido precisam ser levados em consideração, e esforços devem ser feitos para minimizar a exposição à radiação tanto da mãe quanto do feto durante esses procedimentos²⁹.

5.6 Cardiologia geriátrica

Normalmente, o envelhecimento é acompanhado por mudanças na função física e cognitiva, fragilidade, sarcopenia, multimorbidade, aumento do risco de quedas, distúrbios na função urinária e redução da expectativa de vida^{30,31}. Como a maioria dos pacientes mais velhos com TAVR tem sarcopenia e mais de um quarto continua a ter sintomas funcionalmente limitantes após a substituição da válvula, a consulta geriátrica pode ser útil em pacientes selecionados, antes ou depois da TAVR³². As decisões de tratamento em idosos frágeis exigem que profissionais de saúde, pacientes, familiares e cuidadores cheguem a um entendimento claro do estado basal do paciente, riscos do procedimento vs. benefícios, preferências pessoais, valores de saúde e prognóstico, com e sem intervenção^{6,33}.

O ACC Expert Consensus Decision Pathway de 2020 para TAVR exige a avaliação pré-TAVR de rotina de fragilidade, incapacidade, função física e cognitiva e futilidade processual⁶. Pacientes com comprometimento importante de base devem ser encaminhados para avaliação geriátrica abrangente. Uma avaliação geriátrica detalhada ajuda a equipe multidisciplinar a entender o grau em que um paciente idoso frágil pode obter melhora suficiente nos sintomas, estado funcional, qualidade de vida e/ou sobrevivência para justificar riscos processuais³⁴.

Em pacientes idosos com IC, o cuidado geriátrico interdisciplinar tem sido associado à melhoria da qualidade de vida e bem-estar, além da redução da ansiedade e depressão³⁴. Durante a pandemia de COVID-19, a expansão da saúde digital – telessaúde, telemedicina, saúde móvel e monitoramento remoto de pacientes –, o acesso à internet e as tecnologias celulares forneceram mais oportunidades para aprimorar o cuidado e melhorar os resultados de saúde para idosos³⁵.

6. BENEFÍCIOS TANGÍVEIS DA COLABORAÇÃO MULTIDISCIPLINAR

Estudos de caso ilustram os benefícios tangíveis da colaboração multidisciplinar em cardiologia preventiva em ambientes de internação. Por exemplo, considerando o caso em que um paciente de meia-idade é internado com infarto agudo do miocárdio, a equipe multidisciplinar inicia

rapidamente avaliações abrangentes, cobrindo aspectos médicos, dietéticos, psicossociais e de reabilitação do tratamento. Os cardiologistas, nesse caso, estabelecem o tratamento apropriado, enquanto os enfermeiros monitoram os sinais vitais e educam os pacientes sobre os cuidados pós-alta. Os nutricionistas elaboram um plano de refeições saudável para o coração, enfatizando modificações dietéticas para controlar o colesterol e a pressão arterial³.

Os fisioterapeutas, por sua vez, elaboram um regime de exercícios personalizado, reintroduzindo gradualmente a atividade física e os farmacêuticos revisam as listas de medicamentos, garantindo a dosagem ideal e abordando potenciais interações medicamentosas. Aconselhamento para aliviar a ansiedade e promover a adesão às mudanças no estilo de vida é oferecido pelos psicólogos. Os assistentes sociais avaliam a rede de apoio e coordenam o acompanhamento com recursos ambulatoriais. A equipe multidisciplinar, portanto, identifica as necessidades imediatas do paciente por meio de uma abordagem colaborativa e desenvolve um plano de cuidados³.

As avaliações de acompanhamento desses casos geralmente demonstram melhorias tangíveis nos resultados do paciente, validando a eficácia da colaboração multidisciplinar. As avaliações pós-alta podem revelar melhora da função cardíaca, melhor adesão aos regimes de tratamento e melhor qualidade de vida entre os pacientes que receberam cuidados de equipes multidisciplinares⁴. Estudos de acompanhamento longitudinais indicam melhorias sustentadas nas métricas de saúde cardiovascular, incluindo controle da pressão arterial, perfis lipídicos e adesão a modificações no estilo de vida⁵.

Essas descobertas ressaltam o impacto duradouro das intervenções multidisciplinares na otimização das trajetórias dos pacientes e na prevenção de complicações na cardiologia preventiva em ambientes de internação. As análises de casos do mundo real são, portanto, evidências dos benefícios tangíveis da colaboração multidisciplinar na cardiologia preventiva. Estudos de caso destacam o potencial transformador das abordagens colaborativas na melhoria dos resultados de saúde cardiovascular, apresentando resultados bem-sucedidos alcançados por meio de cuidados centrados no paciente³.

Por meio de esforços colaborativos, os profissionais de saúde podem reduzir os riscos cardiovasculares, otimizar as trajetórias de atendimento ao paciente e melhorar a qualidade de vida de indivíduos afetados por DCVs.

7. PREVENÇÃO DE COMPLICAÇÕES

A colaboração multidisciplinar em cardiologia preventiva traz implicações significativas para otimizar as trajetórias do paciente e prevenir complicações. Ao integrar diversos conhecimentos e recursos, as equipes multidisciplinares podem abordar as necessidades complexas de pacientes com condições cardiovasculares. A identificação e intervenção precoces de

fatores de risco cardiovascular permitem o início oportuno de estratégias preventivas, potencialmente mitigando a progressão da doença e reduzindo a probabilidade de resultados adversos^{3,4}.

Além disso, planos de cuidados personalizados desenvolvidos por meio da tomada de decisão colaborativa garantem que as intervenções se alinhem às preferências e prioridades individuais do paciente, aumentando a adesão e o engajamento ao tratamento. Como resultado, os pacientes acompanhados por equipes multidisciplinares podem obter melhores resultados de saúde, redução de readmissões hospitalares e melhor qualidade de vida⁵. Ao otimizar as trajetórias do paciente e prevenir complicações, a colaboração multidisciplinar em cardiologia preventiva promete melhorar a eficácia e a eficiência geral da prestação de cuidados de saúde⁴.

A abordagem holística adotada por equipes multidisciplinares também aborda os aspectos clínicos e os fatores psicossociais e de estilo de vida que influenciam a saúde cardiovascular. O apoio psicossocial, o aconselhamento dietético e os serviços de reabilitação integram-se perfeitamente aos planos de cuidados do paciente, facilitando a recuperação holística e promovendo o bem-estar a longo prazo^{3,4}. Ao considerar os estressores psicológicos subjacentes, promovendo comportamentos saudáveis e facilitando o acesso aos recursos da comunidade, as equipes multidisciplinares capacitam os pacientes a participar ativamente de seus cuidados e a tomar decisões informadas sobre sua saúde. A abordagem centrada no paciente promove a confiança e aumenta a satisfação e o envolvimento do paciente, contribuindo para resultados positivos de saúde e adesão a longo prazo às estratégias preventivas^{3,5}.

Assim, as implicações da colaboração multidisciplinar vão além dos resultados clínicos para abranger o bem-estar holístico e empoderamento de pacientes com condições cardiovasculares. O foco preventivo de equipes multidisciplinares tem implicações mais amplas para os sistemas de saúde, incluindo potenciais economias de custos e otimização de recursos. Ao prevenir complicações e reduzir a necessidade de intervenções intensivas, essas estratégias preventivas podem aliviar a carga sobre os recursos de saúde e melhorar a relação custo-eficácia da prestação de cuidados^{4,5}.

Com a promoção da detecção precoce e do gerenciamento de fatores de risco cardiovascular, a colaboração multidisciplinar pode contribuir para a redução geral de eventos cardiovasculares e custos de saúde associados. Essas implicações ressaltam o valor das iniciativas de cardiologia preventiva em ambientes de internação e destacam a importância do investimento contínuo em abordagens multidisciplinares para cuidados cardiovasculares³.

8. ESTRATÉGIAS PREVENTIVAS PÓS-ALTA DAS EQUIPES MULTIDISCIPLINARES

O início de estratégias preventivas pós-alta por meio de equipes multidisciplinares representa uma fase crítica no continuum de cuidados para

pacientes com DCVs. Após a alta da internação, os pacientes permanecem vulneráveis a complicações e eventos cardiovasculares recorrentes⁴. As equipes integradas, nesse caso, desempenham um papel fundamental na garantia de transições de cuidados sem interrupções, desenvolvendo planos abrangentes de pós-alta adaptados às necessidades individuais do paciente, incluindo facilitar o acesso a serviços ambulatoriais, coordenar consultas de acompanhamento e fornecer suporte e educação contínuos para promover a adesão a estratégias preventivas^{3,5}.

Ao iniciar intervenções preventivas no início do período pós-alta, as equipes multidisciplinares visam reduzir os fatores de risco e prevenir eventos adversos, melhorando os resultados de longo prazo e reduzindo a probabilidade de readmissões hospitalares. Evidências sugerem que o gerenciamento proativo pós-alta por equipes multidisciplinares integradas leva a melhores resultados para o paciente e maior continuidade do tratamento³⁻⁵. Estudos, por exemplo, demonstraram que intervenções estruturadas pós-alta, como reconciliação de medicamentos, educação do paciente e acompanhamento coordenado, reduzem as taxas de erros de medicação, melhoram a adesão ao tratamento e o gerenciamento da doença entre pacientes com DCV⁵. O início precoce de estratégias preventivas durante o período pós-alta também foi associado a menores taxas de readmissões hospitalares e visitas ao departamento de emergência, indicando a eficácia das equipes incorporadas na prevenção de complicações e na otimização das trajetórias dos pacientes⁴.

Abordar proativamente as necessidades de cuidados de transição dos pacientes contribui para a qualidade geral e eficiência da prestação de cuidados de saúde em cardiologia preventiva. Iniciar estratégias preventivas pós-alta por meio de equipes multidisciplinares, portanto, tem implicações mais amplas para os sistemas de saúde, incluindo potenciais economias de custos e otimização de recursos³⁻⁵. Ao prevenir complicações e reduzir a necessidade de intervenções dispendiosas, o gerenciamento pós-alta proativo também pode levar a reduções significativas nos gastos com saúde e na utilização de recursos⁵. Promover a autogestão e o empoderamento do paciente faz com que as equipes integradas desenvolvam uma cultura de cuidados preventivos e envolvimento do paciente, que podem resultar em benefícios de longo prazo para a saúde da população e a sustentabilidade dos cuidados de saúde³.

REFERÊNCIAS

1. Shah SJ, Katz DH, Selvaraj S, et al. Phenomapping for novel classification of heart failure with preserved ejection fraction. *Circulation*. 2020; 131: 269-279.

2. Mozaffarian D, Benjamin EJ, Go AS, et al. Heart disease and stroke statistics-2015 update A report from the American Heart Association. *Circulation*. 2015; 131: e29-e322.
3. Furze G, Bull P, Lewin RJ, et al. Definitions and structures of multidisciplinary teams in cardiovascular disease management a systematic review. *ESC*. 2019; 18: 52-62.
4. Javier Santabábara, Darren M Lipnicki, Beatriz Olaya, et al. Association between Anxiety and Vascular Dementia Risk New Evidence and an Updated Meta-Analysis. *J Clin Med*. 2020; 9: 1368.
5. Smith SM, Muntner P, Moran AE, et al. Effective Hypertension Treatment in Primary Care Bridging the Gap Between Clinical Trials and Clinical Practice. *JAMA Cardiology*. 2018; 3: 579- 580.
6. Otto CM, Nishimura RA, Bonow RO, et al. ACC/ AHA guideline for the management of patients with valvular heart disease: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on clinical practice guidelines. *J Am Coll Cardiol*. 2021;77:e25–e197.
7. Lauck SB, Lewis KB, Borregaard B, de Sousa I. What is the right decision for me; integrating patient perspectives through shared decision-making for valvular heart disease therapy. *Can J Cardiol*. 2021;37:1054–1063.
8. Lindeboom JJ, Coylewright M, Etnel JRG, Nieboer AP, Hartman JM, Takkenberg JJM. Shared decision making in the heart team: current team attitudes and review. *Struct Heart*. 2021;5:163– 167.
9. Arnold SV, Spertus JA, Lei Y, et al. How to define a poor outcome after transcatheter aortic valve replacement: conceptual framework and empirical observations from the placement of aortic transcatheter valve (PARTNER) trial. *J Am Coll Cardiol*. 2016;68:1868–1877.
10. Holmes DR, Rich JB, Zoghbi WA, Mack MJ. The heart team of cardiovascular care. *J Am Coll Cardiol*. 2013;61:903–907.
11. Virani SS, Alonso A, Aparicio HJ, et al. American Heart Association Council on Epidemiology and Prevention Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. Heart disease and Stroke Statistics-2021 update: a report from the American Heart Association. *Circulation*. 2021;143: e254–e743.
12. Lawton JS, Tamis-Holland JE, Bangalore S, 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. *J Am Coll Cardiol.* 2022;79:e21–e129.

13. Metkus TS, Beckie TM, Cohen MG, et al. The heart team for coronary revascularization decisions: 2 illustrative cases. *JACC Case Rep.* 2022;4:115–120.

14. Young MN, Kolte D, Cadigan ME, et al. Multidisciplinary heart team approach for complex coronary artery disease: single center clinical presentation. *J Am Heart Assoc.* 2020;9:e014738.

15. Taylor CJ, Ordonez-Mena JM, Roalfe AK, et al. Trends in survival after a diagnosis of heart failure in the United Kingdom 2000-2017: population based cohort study. *BMJ.* 2019;364:l223.

16. Cooper LB, Hernandez AF. Assessing the quality and comparative effectiveness of teambased care for heart failure: who, what, where, when, and how. *Heart Fail Clin.* 2015;11:499–506.

17. Horne BD, Roberts CA, Rasmusson KD, et al. Risk score-guided multidisciplinary team-based Care for heart failure inpatients is associated with lower 30-day readmission and lower 30-day mortality. *Am Heart J.* 2020;219:78–88.

18. McAlister FA, Stewart S, Ferrua S, McMurray JJ. Multidisciplinary strategies for the management of heart failure patients at high risk for admission: a systematic review of randomized trials. *J Am Coll Cardiol.* 2004;44:810–819.

19. Weinstein JM, Greenberg D, Sharf A, Simon- Tuval T. The impact of a community-based heart failure multidisciplinary team clinic on healthcare utilization and costs. *ESC Heart Fail.* 2022;9:676– 684.

20. Heidenreich PA, Bozkurt B, Aguilar D, et al. 2022 AHA/ACC/HFSA guideline for the management of heart failure: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on clinical practice guidelines. *J Am Coll Cardiol.* 2022;79:e263– e421.

21. Centers for Medicare & Medicaid Services. National coverage analysis decision summary. ventricular assist devices for bridge-to-transplant and destination therapy CMS.gov 2013.CAG- 00432R.

22. Morris A, Shah KS, Enciso JS, et al. The impact of health care disparities on patients with heart failure. *J Card Fail.* 2022;28:1169–1184.

23. Koene RJ, Prizment AE, Blaes A, Konety SH. Shared risk factors in cardiovascular disease and cancer. *Circulation*. 2016;133:1104–1114.
24. Jin C, Sharma AN, Thevakumar B, et al. Carcinoid heart disease: pathophysiology, pathology, clinical manifestations, and management. *Cardiology*. 2021;146:65–73.
25. Connolly HM, Schaff HV, Abel MD, et al. Early and late outcomes of surgical treatment in carcinoid heart disease. *J Am Coll Cardiol*. 2015;66:2189–2196.
26. Siontis BL, Leja M, Chugh R. Current clinical management of primary cardiac sarcoma. *Expert Rev Anticancer Ther*. 2020;20:45–51.
27. Sanghavi M, Rutherford JD. Cardiovascular physiology of pregnancy. *Circulation*. 2014;130: 1003–1008.
28. Lindley KJ, Bairey Merz CN, Asgar AW, et al. Management of women with congenital or inherited cardiovascular disease from preconception through pregnancy and postpartum: JACC Focus Seminar 2/5. *J Am Coll Cardiol*. 2021;77:1778–1798.
29. Weiss BM, von Segesser LK, Alon E, Seifert B, Turina MI. Outcome of cardiovascular surgery and pregnancy: a systematic review of the period 1984-1996. *Am J Obstet Gynecol*. 1998;179:1643– 1653.
30. Fried LP, Tangen CM, Walston J, et al. Frailty in older adults: evidence for a phenotype. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2001;56:M146–M156.
31. Damluji AA, Chung SE, Xue QL, et al. Physical frailty phenotype and the development of geriatric syndromes in older adults with coronary heart disease. *Am J Med*. 2021;134:662–671.
32. Dahya V, Xiao J, Prado CM, et al. Computed tomography–derived skeletal muscle index: a novel predictor of frailty and hospital length of stay after transcatheter aortic valve replacement. *Am Heart J*. 2016;182:21–27.
33. Afilalo J, Lauck S, Kim DH, et al. Frailty in older adults undergoing aortic valve replacement: the FRAILTY-AVR Study. *J Am Coll Cardiol*. 2017;70:689–700. 45. Singh M, Spertus JA, Gharacholou SM, et al. Comprehensive geriatric assessment in the management of older patients with cardiovascular disease. *Mayo Clin Proc*. 2020;95:1231–1252.

34. Rogers JG, Patel CB, Mentz RJ, et al. Palliative care in heart failure: the PAL-HF randomized, controlled clinical trial. *J Am Coll Cardiol.* 2017;18: 331–341.
35. Krishnaswami A, Beavers C, Dorsch MP, et al. Gerotechnology for older adults with cardiovascular diseases: JACC state-of-the-art review. *J Am Coll Cardiol.* 2020;6:2650–2670.

CAPÍTULO 24

FATORES DE RISCO DOS EVENTOS TROMBOEMBÓLICOS E SUA INFLUÊNCIA NA MORBIMORTALIDADE

Cassio de Lima Pereira

RESUMO

Os eventos tromboembólicos, como trombose venosa profunda (TVP) e embolia pulmonar (EP), representam um desafio significativo para a prática clínica devido à sua alta morbimortalidade. A identificação dos fatores de risco é fundamental para a prevenção e manejo adequado dessas condições. Os fatores de risco para eventos tromboembólicos podem ser classificados em adquiridos e hereditários. Entre os fatores adquiridos, destacam-se a imobilização prolongada, hospitalização, cirurgias de grande porte (especialmente ortopédicas e oncológicas), gestação e puerpério, uso de anticoncepcionais hormonais e terapia de reposição hormonal. Além disso, doenças neoplásicas, insuficiência cardíaca, síndrome nefrótica e infecções graves aumentam a propensão à trombose. O uso de cateteres venosos centrais e a presença de síndromes inflamatórias crônicas, como artrite reumatoide e doença inflamatória intestinal, também contribuem para o risco trombotico. Os fatores hereditários envolvem mutações genéticas que predispoem à trombofilia, como a mutação do fator V de Leiden, mutação do gene da protrombina (G20210A), deficiência de antitrombina, proteína C ou proteína S. Essas condições aumentam a tendência à hipercoagulabilidade, elevando o risco de eventos tromboembólicos, especialmente quando associadas a fatores adquiridos. A obesidade e o tabagismo também são fatores de risco bem estabelecidos, pois contribuem para disfunção endotelial e estado pró-coagulante. Pacientes com histórico prévio de eventos tromboembólicos apresentam risco aumentado de recorrência, reforçando a importância da profilaxia em situações de risco elevado. A avaliação dos fatores de risco deve ser feita de maneira sistemática, utilizando escores clínicos, que auxiliam na estratificação e definição das estratégias preventivas. A identificação precoce e o manejo adequado dos fatores predisponentes são essenciais para reduzir a incidência e as complicações dos eventos tromboembólicos, garantindo melhores desfechos clínicos e reduzindo a mortalidade associada.

Palavras-chave: Tromboembolismo. Fatores de risco. Trombose venosa profunda. Embolia pulmonar. Hipercoagulabilidade

1. INTRODUÇÃO

O tromboembolismo venoso (TEV) é um desafio global significativo para a saúde, sendo a principal causa de mortes evitáveis em países desenvolvidos. Compreende a trombose venosa profunda (TVP), onde coágulos sanguíneos se formam em veias profundas, geralmente nas pernas ou na pelve, e a embolia pulmonar (EP), um resultado grave quando esses coágulos se soltam, viajando pelo coração e bloqueando as artérias pulmonares¹.

Estatísticas alarmantes mostram que a TEV afeta cerca de 900.000 pacientes anualmente, contribuindo para 100.000 a 300.000 mortes somente nos Estados Unidos. Pode ser clinicamente silenciosa, dificultando seu diagnóstico para muitos indivíduos hospitalizados. Ensaios controlados por placebo revelaram taxas subclínicas de TEV de 5% a 28% entre pacientes gravemente enfermos, com reduções potenciais de metade a dois terços por meio de profilaxia adequada².

Uma parcela significativa dos casos fatais de embolia pulmonar acontece em pacientes gravemente doentes tratados clinicamente. As diretrizes atuais, baseadas em ensaios extensivos, recomendam uma profilaxia mais ampla para TEV. No entanto, apesar das fortes evidências, a profilaxia para TEV continua subutilizada, tornando-se a principal causa de mortes hospitalares inesperadas².

Apesar dos esforços de conscientização, mais de 40% dos pacientes hospitalizados em risco não recebem profilaxia farmacológica para TEV. Isso destaca as limitações das abordagens atuais, que dependem principalmente da educação contínua. Um programa de prevenção de TEV mais eficaz poderia salvar quase meio milhão de vidas anualmente nos Estados Unidos e na União Europeia combinadas³.

2. COMPREENDENDO A TEV

A tríade de Rudolph Virchow descreve três fatores principais que levam à trombose venosa: estase venosa, hipercoagulabilidade do sangue e lesão da parede vascular. A estase venosa pode ser um produto da imobilidade. Várias anormalidades hematológicas de fatores de coagulação ou anticoagulantes naturais aumentam a hipercoagulabilidade do sangue e o risco trombótico. A lesão da parede vascular promove a circulação de enzimas de coagulação e cofatores¹.

A trombose patológica em veias ou artérias ocorre devido à coagulação, seja na ausência de lesão vascular ou em locais de lesão. A maioria dos trombos venosos profundos se forma no endotélio intacto, especialmente dentro de bolsas valvares, onde ocorrem níveis mais baixos de oxigênio no sangue e estase sanguínea. Na circulação pulmonar, os trombos podem surgir in situ ou como êmbolos quando os trombos venosos se tornam instáveis, se desprendem, embolizam para os pulmões e obstruem a circulação pulmonar⁴.

Os fatores de risco para TEV podem ser provocados ou não provocados, e podem ser transitórios ou persistentes. Entender sua natureza é crucial para determinar a terapia anticoagulante apropriada. A trombose ligada a fatores de risco transitórios apresenta menor risco de recorrência após a interrupção da terapia. Em contraste, a trombose provocada por fatores de risco progressivos e persistentes apresenta maior risco de recorrência após a descontinuação da anticoagulação¹.

Exemplos de fatores de risco persistentes provocados incluem câncer ativo, insuficiência cardíaca congestiva (ICC), obesidade e varizes. Os fatores de risco provocados transitórios envolvem situações como repouso prolongado na cama, terapia com estrogênio, cirurgia, gravidez ou certos ferimentos associados à imobilidade. Alguns outros fatores de risco incluem fatores de risco hereditários, como deficiências em anticoagulantes naturais como proteína C, proteína S e antitrombina, que aumentam significativamente o risco de TEV¹.

3. O IMPACTO DA TEV NA SAÚDE

A TEV tem impactos adversos nos resultados de saúde dos pacientes. Para começar, os pacientes com TEV têm sobrevida reduzida em comparação com populações de idade, sexo e distribuição étnica semelhantes. Para quase um quarto dos pacientes com embolia pulmonar, a apresentação clínica inicial é morte súbita. Em outras palavras, a TEV é responsável por um número significativo de mortes prematuras entre as pessoas acometidas. A sobrevida é pior quando a EP ocorre após TVP do que quando a TVP ocorre sozinha⁵.

O estudo de Spencer et al⁶ revelou que TVP e/ou EP também estão associadas à recorrência e episódios de sangramento maiores. Também mostrou uma associação entre TVP inicial isolada e EP subsequente. Entre os pacientes que tiveram TVP isolada, 5,6% tiveram EP subsequente, 19% tiveram TEV recorrente, 12,8% tiveram um episódio de sangramento maior e 36,0% morreram durante o período de acompanhamento.

Um estudo qualitativo explorou os impactos psicossociais de longo prazo que os pacientes de TEV sofrem. Estes incluíam sentimentos negativos como tristeza e perda de independência, além de pânico pós-trombótico, que significa ansiedade devido ao medo de recorrência. Esses sentimentos são geralmente desencadeados por sensações associadas ao seu episódio inicial de TEV, como falta de ar. Isso então representou o desafio de diferenciar uma recorrência de um ataque de pânico. No geral, os sintomas podem ser debilitantes para os pacientes⁷.

4. FATORES DE RISCO ADQUIRIDOS E MODIFICÁVEIS

4.1 TEV anterior

Indivíduos com histórico de TEV apresentam risco aumentado de trombose recorrente. Uma coorte prospectiva de 355 pacientes relatou uma

incidência de TEV recorrente de 17,5% após dois anos de acompanhamento, 24,6% após quatro anos e 30,3% após oito anos⁸. Da mesma forma, em um grande estudo observacional de 1231 pacientes com TEV, 19% dos pacientes relataram pelo menos um evento de TEV clinicamente reconhecido anterior. No entanto, o risco de recorrência é altamente dependente de fatores específicos do paciente⁹.

Pacientes com histórico de TEV no contexto de um fator de risco transitório e reversível (imobilização ou cirurgia) têm uma taxa menor de recorrência em comparação com aqueles sem fatores de risco conhecidos (não provocados) ou com fatores de risco permanentes (malignidade). No estudo mencionado, a presença de câncer foi associada a um risco aumentado de TEV recorrente, enquanto cirurgia e trauma ou fratura recente foram associados a um risco reduzido de TEV recorrente⁸.

Da mesma forma, um estudo de coorte prospectivo de 570 pacientes acompanhados por mais de 2 anos observou recorrência zero de TEV naqueles cujo primeiro TEV ocorreu dentro de seis semanas da cirurgia, em comparação com 19,4% de recorrência naqueles cujo primeiro TEV não teve fatores de risco clínicos identificáveis. Como tal, embora um TEV anterior seja um fator de risco para um TEV futuro, o risco final é altamente dependente de fatores específicos do paciente¹⁰.

4.2 História familiar de TEV

Semelhante a um histórico pessoal, um histórico familiar também foi identificado como um fator de risco para o desenvolvimento de TEV. Um grande estudo de coorte nacional observou que ter um irmão com histórico de TEV incorreu em um risco relativo (RR) de 3,08 para desenvolver um evento de TEV, em comparação com a população em geral¹¹.

Parece que o risco aumenta com base no número de membros da família com TEV anterior. Em um estudo de caso-controle de 505 pacientes, uma família positiva aumentou o risco de TEV mais de 2 vezes, com o risco aumentando até 4 quando mais de um parente tem histórico de TEV. Este estudo também observou que aqueles com trombofilia hereditária e histórico familiar de TEV tiveram um risco maior de TEV em comparação com aqueles com trombofilia hereditária e sem histórico familiar. Especificamente, naqueles com uma mutação do fator V de Leiden, uma história familiar positiva de TEV incorreu em um risco 2,9 vezes maior em comparação com uma história familiar negativa¹².

4.3 Imobilidade

Períodos prolongados de imobilidade, como repouso pós-operatório, paralisia, hospitalização ou viagens de longa distância, são fatores de risco bem estabelecidos para TEV. A imobilidade leva à estase venosa, particularmente nas pernas, o que promove trombose. Um estudo de autópsia anterior observou que 15% dos pacientes em repouso no leito, por menos de uma semana antes da morte, apresentaram trombose venosa, com a

incidência aumentando para 80% para aqueles acamados por um período mais longo¹³. Da mesma forma, em um grande registro internacional, observou-se que pacientes idosos cronicamente imóveis tinham um risco aumentado de TEV recorrente. Como a imobilidade pode ser causada por vários fatores diferentes, o risco de TEV depende da causa e da duração da imobilidade¹⁴.

O risco de TEV após um acidente vascular cerebral (AVC) agudo resultando em paralisia é bastante alto. As taxas atuais de TEV sintomático em pacientes com AVC agudo variam de 1 a 10%, enquanto o TEV assintomático é ainda maior, com um relato de 11%, em 10 dias após o AVC e 15% em 30 dias após o AVC¹⁵. Da mesma forma, as taxas de TVP, dentro de 3 meses de lesão medular paralítica, também são altas, com a incidência relatada de TVP sendo maior que 30% naqueles que são rastreados para TVP¹⁶.

O risco de desenvolvimento de TEV após lesão medular parece ser maior durante as primeiras duas semanas após a lesão, com EP fatal sendo rara além de 3 meses após a lesão. A imobilidade crônica no cenário de AVC ou lesão medular não parece conferir o mesmo grau de risco que a imobilidade aguda. Essa diferença provavelmente se deve às alterações fisiológicas que ocorrem com a imobilidade crônica, incluindo atrofia dos músculos das pernas e alterações na anatomia venosa^{15,16}.

A imobilidade transitória durante a hospitalização e na alta para casa ou unidade de reabilitação também representa um importante fator de risco para TEV. Além da estase venosa devido à imobilidade, a doença aguda pode aumentar o risco de TEV devido ao aumento das alterações no estado hipercoagulável e danos às células endoteliais no contexto de aumento da inflamação. Doenças comuns associadas à TEV em pacientes hospitalizados incluem infecção, AVC, doença inflamatória intestinal e doenças autoimunes¹⁶. Quando comparados a pacientes na comunidade, aqueles hospitalizados por qualquer motivo parecem ter uma incidência 100 vezes maior de TEV. Da mesma forma, fatores associados à institucionalização, definidos como hospitalização atual ou recente nos últimos três meses ou ser residente em casa de repouso, respondem independentemente por mais de 50% de todos os casos de TEV na comunidade¹⁷.

Viagens prolongadas, incluindo de carro e de avião, também parecem conferir um risco aumentado de TEV. Uma meta-análise de 14 estudos observou que o RR combinado para TEV em viajantes foi tão alto quanto 2,8. Além disso, houve uma relação dose-resposta identificada com um risco 18% maior de TEV para cada aumento de 2 h na duração da viagem por qualquer modo e um risco 26% maior para cada 2 h de viagem aérea¹⁹. A permanência prolongada sentada, como em frente ao computador por um período prolongado, também parece conferir um risco aumentado. Em uma série de pacientes internados por TVP/EP, 34% relataram imobilidade sentada por um período prolongado de tempo (8–12 h) no trabalho²⁰.

4.4 Procedimentos cirúrgicos

Os procedimentos cirúrgicos têm sido associados a um risco aumentado de TEV, pois a cirurgia pode resultar em danos aos vasos sanguíneos, ativação da cascata de coagulação e estase venosa, devido à imobilidade, tanto durante a cirurgia quanto no período pós-operatório. No entanto, nem todas as cirurgias apresentam o mesmo risco de TEV, sendo o risco trombótico o mais alto entre as cirurgias ortopédicas, vasculares de grande porte, neurocirúrgicas e de câncer. A artroplastia de quadril e joelho é considerada uma das cirurgias de maior risco para o desenvolvimento de TEV. Relatórios iniciais demonstraram que a incidência de TEV é tão alta quanto 30% em pacientes submetidos a grandes cirurgias ortopédicas que não estavam recebendo tromboprofilaxia²¹. No entanto, durante estudos mais recentes, onde a anticoagulação foi usada para profilaxia de TEV, a incidência é muito menor, tipicamente menor que 5%²².

O American College of Chest Physicians (ACCP) estima o risco perioperatório basal de 35 dias em 4,3% após uma grande cirurgia ortopédica, com o risco mais alto nos primeiros 7 a 14 dias²³. Na cirurgia não ortopédica, a cirurgia abdominal aberta e a cirurgia pélvica aberta, particularmente aquelas associadas ao câncer, também são consideradas de alto risco²⁴. As intervenções neurocirúrgicas também mostraram taxas aumentadas de TEV, com uma meta-análise relatando que aproximadamente um em cada quatro pacientes desenvolveu TEV após neurocirurgia²⁴. Outras cirurgias que relataram um risco elevado de TEV no cenário pós-operatório incluem revascularização do miocárdio, cirurgia urológica de grande porte, cirurgia torácica e cirurgia bariátrica²⁵.

Em contraste, a cirurgia laparoscópica não parece conferir o mesmo grau de risco em comparação com a cirurgia aberta. Um estudo retrospectivo de 750.159 pacientes demonstrou uma incidência de TEV de 0,32% em 30 dias de cirurgia laparoscópica abdominal, com a maior incidência entre pacientes submetidos à cirurgia colorretal em 1,12%²⁷. Da mesma forma, outro estudo retrospectivo de mais de 138.595 pacientes demonstrou que a incidência de TEV entre pacientes submetidos à cirurgia laparoscópica foi menor em comparação com aqueles submetidos à cirurgia aberta²⁸.

4.5 Trauma

Traumas resultando em fratura e lesão grave elevam o risco de TEV, frequentemente devido à estase sanguínea no cenário de imobilização e via ativação endotelial no cenário de lesão, resultando na ativação da cascata de coagulação. Assim como a cirurgia, nem todo trauma confere o mesmo grau de risco de trombose. Traumas graves estão associados a um risco significativamente aumentado de TEV. Um estudo de 716 pacientes com trauma grave, que foram submetidos à avaliação de triagem para TVP relatou uma incidência de TVP de 58%, com 18% ocorrendo nas veias proximais. Importante ressaltar que esses pacientes não receberam anticoagulação profilática²⁹.

Embora o uso de anticoagulação profilática reduza o risco de TEV em pacientes com trauma grave, as taxas relatadas nessa população de pacientes permanecem altas, com uma incidência de 44% com o uso de heparina em baixa dosagem e de 31% com o uso de heparina de baixo peso molecular. Trauma resultando em fratura, particularmente aqueles envolvendo o membro inferior, é um forte fator de risco de TEV. A incidência difere com base na localização da fratura, com os locais de maior risco incluindo o quadril (16,6%), platô tibial (16,3%) e diáfise tibial (13,3%)³⁰.

Traumas menores não parecem conferir o mesmo grau de risco. Em uma coorte de 294 pacientes sem câncer com TEV internados no hospital, a razão de incidência ajustada (IRR) para TEV para feridas abertas foi de 0,46, para entorses 1,15 e para luxações 1,54. A IRR ajustada na mesma coorte foi elevada para fraturas e imobilidade³¹. Uma revisão sistemática de 15 estudos demonstrou uma incidência de TEV de 4,8% em pacientes submetidos à imobilização temporária dos membros inferiores devido a trauma isolado³².

4.6 Câncer

O câncer é um fator de risco bem estabelecido para o desenvolvimento de TEV. Sabe-se que o câncer cria um estado hipercoagulável por meio da expressão de proteínas hemostáticas em células tumorais, da liberação de citocinas inflamatórias e da ativação do sistema de coagulação. Além disso, dependendo da localização e do tamanho do tumor, o efeito de massa local pode levar à compressão das veias com a estase do fluxo venoso. Entre os pacientes com TVP sintomática, aproximadamente 20% terão um câncer ativo conhecido³³.

O risco de trombose associada ao câncer (TAC) varia devido a vários fatores, incluindo local e estágio do câncer, tratamento da malignidade e outros fatores específicos do paciente. O risco de TEV varia amplamente de acordo com o tipo de câncer. Em um grande estudo de registro, os cânceres associados à maior incidência cumulativa de TEV em 6 meses foram câncer de pâncreas (4,4%), câncer de ovário (3,1%), linfoma de Hodgkin (2,9%) e linfoma não Hodgkin (2,7%).

Em contraste, o melanoma (0,36%) e o câncer de mama (0,64%) estavam entre as malignidades com menor risco³⁴. Outros fatores de risco significativos para o desenvolvimento de TEV incluíram história prévia de TEV, metástase à distância e o uso de quimioterapia. Esses achados foram confirmados em outros lugares com doença metastática e o uso de tratamento de alto risco, incluindo cirurgia, radioterapia e quimioterapia, sendo associados a um risco aumentado de TEV³⁵.

O risco de TEV é mais alto nos primeiros 3 meses após o diagnóstico de câncer. Esse risco aumentado provavelmente está relacionado aos tratamentos do câncer, já que vários tratamentos, incluindo quimioterapia, inibidores de proteína quinase, terapia antiangiogênica e imunoterapia, bem como o uso de cateteres venosos centrais, foram associados a um risco

aumentado de trombose³⁴. Além do aumento da morbidade associada à TEV, a TAC é relatada como a segunda principal causa de morte após a progressão da doença entre pacientes com câncer³⁶.

Dada a associação de câncer como um fator de risco para TEV, surge a questão sobre o rastreio da doença em um paciente com TEV sem outros fatores de risco identificados, com o objetivo de detectar mais cedo a doença e, assim, diminuir a mortalidade relacionada ao câncer e melhorar a qualidade de vida. A maioria dos tumores associados a eventos tromboembólicos foram previamente diagnosticados no momento do diagnóstico de TEV³⁷. Naqueles sem um histórico conhecido de câncer, a taxa de detecção de câncer oculto para TEV não provocado foi de cerca de 5%, dentro de 12 meses do diagnóstico de TEV. Apesar disto, não houve dados que demonstrassem melhores resultados específicos para o paciente³⁸.

4.7 Gravidez e pós-parto

A gravidez e o período pós-parto estão associados a um risco aumentado de TEV, por meio de vários mecanismos diferentes. A estase venosa ocorre frequentemente na gravidez, devido à compressão da veia pélvica pelo útero grávido e a alterações associadas à gravidez na capacitância venosa. Além disso, a gravidez pode gerar em uma alteração em vários fatores de coagulação, resultando em um estado hipercoagulável, além de lesão vascular no momento do parto³⁹.

A incidência geral de TEV na gravidez é relativamente baixa, com relatos de diagnóstico durante 1 em 1.000 a 2.000 gestações. A incidência de TVP é relatada como três vezes maior do que a de EP e a maioria dos eventos de TEV ocorre no período pós-parto⁴⁰. Em comparação com pacientes não gestantes, as pacientes grávidas têm um risco 5 vezes maior de TEV durante a gestação, com o risco aumentando substancialmente para 60 vezes, durante os primeiros três meses após o parto⁴¹. Outros fatores de risco relatados associados à TVP relacionada à gravidez incluem o aumento da idade (idade >40 anos) e o uso de tecnologia de reprodução assistida⁴².

4.8. Contracepção baseada em hormônios e terapia de reposição hormonal

Os contraceptivos contendo estrogênio e a terapia de reposição hormonal (TRH) têm sido associados a um risco aumentado de trombose arterial e venosa. O mecanismo não é totalmente compreendido, mas parece estar relacionado ao efeito que o estrogênio tem na indução de alterações protrombóticas e fibrinolíticas em fatores hemostáticos, bem como no impacto na regulação da função endotelial⁴³. Dado seu uso generalizado, os contraceptivos orais (ACOs) são uma das causas mais importantes de trombose em mulheres jovens. É relatado que eles aumentam o risco relativo de TEV em aproximadamente três vezes⁴².

O risco de desenvolvimento de TEV com o uso de ACOs parece ser mais alto nos primeiros 6 a 12 meses após o início de seu uso. No momento

da cessação, o risco de TEV retorna ao nível anterior ao início dentro de um a três meses. No geral, o risco de TEV é consideravelmente menor com o uso de ACOs, em comparação ao risco observado na gravidez e no período pós-parto. Fatores adicionais que aumentam o risco de TEV durante o uso de ACOs incluem tabagismo, obesidade, síndrome dos ovários policísticos, idade avançada, compressão venosa e imobilização⁴⁴.

A TRH também está associada a um risco aumentado. No entanto, esse risco parece ser menor do que o dos ACOs, potencialmente devido às doses mais baixas de estrogênio usadas na TRH em comparação aos ACOs. Estudos sugerem que a TRH causa um aumento aproximado de duas vezes no risco de TEV. Semelhante aos ACOs, o risco de desenvolvimento de TEV parece ser mais alto no primeiro ano de tratamento com TRH. Outros fatores de risco associados à TEV no contexto do uso de TRH incluem idade avançada, sobrepeso/obesidade e mutação do fator V de Leiden⁴⁵.

4.9 Obesidade

A obesidade é um fator de risco reconhecido para TEV, provavelmente devido à sua associação com inflamação e à produção aumentada de fatores de coagulação. Existem vários estudos demonstrando que a obesidade está associada a um risco aumentado de TVP e EP e, inversamente, que pacientes abaixo do peso apresentam risco reduzido. Em um estudo com 19.293 pacientes, avaliando fatores de risco cardiovascular e tromboembolismo venoso, um índice de massa corporal (IMC) maior que 40 teve uma HR ajustada por sexo de 2,7⁴⁶. Da mesma forma, um estudo de banco de dados demonstrou um RR de 2,5 para TVP e 2,21 para EP ao comparar pacientes obesos com pacientes não obesos⁴⁷. Por outro lado, os resultados do estudo EDITH demonstraram que pacientes abaixo do peso tiveram uma redução estatisticamente significativa no risco de TEV em comparação com o peso normal⁴⁸.

4.10 Tabagismo

O tabagismo está associado a danos endoteliais e inflamação e, portanto, a um risco aumentado de TEV, especialmente em combinação com outros fatores de risco. Trata-se de um fator de risco bem estabelecido para aterosclerose, mas tem uma ligação menos estabelecida com TEV. Existem vários estudos que não demonstraram nenhuma relação significativa entre tabagismo e TEV⁴⁶. No entanto, outros demonstraram uma ligação entre tabagismo e TEV, com vários demonstrando uma ligação dependente da dose entre tabagismo e não tabagismo, com aqueles que têm um ano-maço mais alto e atualmente fumam sendo os de maior risco⁴⁹.

4.11 Idade

O avanço da idade demonstrou em vários estudos estar associado à TEV, com mecanismos propostos incluindo alterações no sistema venoso e mecanismos de anticoagulação inerentes menos eficazes. Um estudo

demonstrou um aumento exponencial no risco de TEV com a idade, com a taxa de incidência anual de TVP aumentando de 17 por 100.000 pessoas/ano para pacientes entre 40 e 49 anos para 232 por 100.000 pessoas/ano para aqueles entre 70 e 79 anos. Também foi observado que o risco de TEV aproximadamente dobra a cada década, começando aos 40 anos. Com isso, TEVs em crianças e adultos jovens são raros. Quando ocorrem, geralmente estão associados a um forte fator de risco predisponente, como trauma/fratura ou cirurgia⁵⁰.

4.12 Sexo masculino

O sexo masculino foi demonstrado em vários estudos como um fator de risco para recorrência de TEV. No entanto, não há diferenças de sexo relatadas no risco do primeiro evento de TEV. Em uma meta-análise de 2554 pacientes com um primeiro TEV, a incidência de recorrência foi maior em homens do que em mulheres, tanto em um ano quanto em três anos⁵¹. Da mesma forma, outra meta-análise de mais de 2185 pessoas demonstrou um risco 2,8 vezes maior de recorrência de TEV em homens em comparação com mulheres⁵². O mecanismo por trás dessa diferença não é claro, mas foi relatado como sendo devido a diferenças em outros fatores de risco de TEV entre os sexos. Um estudo anterior observou uma mutação do fator V Leiden como um fator de risco para recorrência de TEV em pacientes do sexo masculino, enquanto a idade no primeiro evento e a obesidade foram observadas como fatores de risco para pacientes do sexo feminino⁵³.

4.13 SARS-CoV-2 (COVID-19)

Desde o início da pandemia de COVID-19, houve vários relatos demonstrando um risco aumentado de TEV. Mecanicamente, acredita-se que o SARS-CoV-2 aumenta o risco de TEV por meio da liberação de citocinas pró-inflamatórias que ativam a agregação plaquetária, o fator tecidual e a cascata de coagulação, bem como por meio da interação com o receptor da enzima conversora de angiotensina (ECA)-2 nas células endoteliais, resultando em disfunção endotelial, assim como a liberação do vasoconstritor angiotensina-II⁵⁴.

Com isso, vários estudos relataram taxas aumentadas de TEV em pacientes hospitalizados com COVID-19. Uma meta-análise demonstrou que a prevalência geral de EP/TVP em pacientes hospitalizados com COVID-19, que foram submetidos a uma avaliação de triagem para TEV, foi de aproximadamente 30%⁵⁵. Além disso, uma meta-análise de 12 estudos demonstrou uma prevalência de TEV de 31% entre pacientes de UTI, apesar do uso de anticoagulação profilática ou terapêutica⁵⁶.

Em contraste, a incidência de TEV em pacientes não hospitalizados com COVID-19 não parece aumentar. Em uma grande coorte de 398.000 pacientes, a incidência geral de TEV em pacientes não hospitalizados com COVID-19 foi relatada como sendo de 0,1%. Da mesma forma, em uma coorte retrospectiva, comparando pacientes COVID-19 positivos com

controles COVID-19 negativos, a prevalência de eventos de TEV em 30 dias não foi diferente entre os dois grupos⁵⁷. Aparentemente, o risco de TEV também difere pela cepa do vírus SARS-CoV-2. Embora ainda haja muito a entender sobre o papel da COVID-19 no risco de TEV, considera-se que tanto a gravidade da doença COVID-19 quanto a cepa do vírus COVID-19 impactam o risco⁵⁸.

4.14. Trombose venosa superficial

A trombose venosa superficial (TVS) resulta na trombose de uma veia superficial. Embora muitas vezes considerada não tão grave quanto a TVP, estudos demonstraram que pacientes com TVS têm um risco aumentado de desenvolver TVP. Como o sistema venoso superficial se conecta com os sistemas profundos, a localização da TVS confere algum risco, pois a trombose perto da junção safeno-femoral ou safeno-poplitea está associada a um risco aumentado de desenvolvimento de TVP e EP. Com isso, uma meta-análise de 21 estudos observou que 18,1% dos pacientes têm TVP concomitante no momento do diagnóstico de TVP. Em 11 estudos, 6,9% dos pacientes apresentaram EP concomitante⁵⁹. Longitudinalmente, uma história de TVS também parece acarretar um risco de desenvolver TVP, com um estudo demonstrando que cerca de um terço dos pacientes desenvolveu TVP em quatro anos de acompanhamento após TVP⁶⁰. O risco aumentado de desenvolver TVP ou EP em pacientes com histórico de TVS provavelmente se deve aos fatores de risco compartilhados entre trombose superficial e profunda^{59,60}.

4.15 Cateteres de veia central

Cateteres intravenosos podem levar ao desenvolvimento de TEV, devido a trauma endotelial e inflamação associados à inserção e manutenção do cateter. A maioria das TVS e TVP que ocorrem nas extremidades superiores surge no contexto de cateteres intravenosos⁶¹. Devido à natureza dos cateteres intravenosos, qualquer cateter tem o potencial de causar trombose venosa. Em relatórios, há uma ampla variação na incidência de trombose venosa associada ao acesso central, variando de 0 a 28%⁶². O risco de TEV parece ser maior com o uso de cateteres centrais de inserção periférica, em comparação com uma porta central. Fatores de risco adicionais incluem câncer, histórico de TVP, posicionamento inadequado da ponta do cateter e local de inserção de punção venosa subclávia⁶⁴.

4.16 Fatores de risco anatômicos

Existem vários fatores de risco anatômicos para o desenvolvimento de TVP. A compressão venosa, devido a variações anatômicas, pode ocorrer tanto nas extremidades superiores quanto inferiores, aumentando o risco de TEV. Na extremidade inferior, a síndrome de May-Thurner é uma variante anatômica comum, resultando na compressão hemodinamicamente

significativa da veia ilíaca comum esquerda entre a artéria ilíaca comum direita sobrejacente e o corpo vertebral subjacente⁶⁵.

Na extremidade superior, a síndrome do desfiladeiro torácico venoso, também conhecida como síndrome de Paget-Schroetter, resulta na compressão da veia subclávia entre a primeira costela e um escaleno hipertrofiado ou tendão subclávio ou entre os próprios tendões. A compressão geralmente ocorre no contexto de movimentos repetitivos acima da cabeça, como no levantamento de peso e em certos esportes. Ambas as variantes anatômicas podem levar à estase venosa e lesão endotelial por compressão repetitiva, resultando em um risco aumentado de trombose⁶⁶.

As veias varicosas também parecem conferir risco aumentado para TEV. Em uma coorte de pacientes em Taiwan, pacientes com veias varicosas apresentaram risco aumentado tanto de TVP quanto de EP⁶⁷. Um estudo de caso-controle baseado na população demonstrou que o risco de TEV associado a veias varicosas parece diminuir com a idade⁶⁸.

4.17 Outras condições médicas

Há relatos de um risco aumentado de TEV em pacientes com doenças renais, hepáticas, cardiovasculares e hematológicas. Entre pacientes com disfunção renal, doença renal crônica, o uso de hemodiálise, síndrome nefrótica e transplante renal foram associados a um risco aumentado de TEV⁶⁹. Quanto à doença cardiovascular, infarto do miocárdio e insuficiência cardíaca foram relatados como fatores de risco independentes para o desenvolvimento de TEV⁷⁰.

Diabetes também foi relatado como causador de um risco aumentado de TEV, com uma grande meta-análise, relatando um HR de 1,35⁷¹. Os dados sobre doença hepática são mistos, com risco aumentado e diminuído de TEV relatados⁷². Neoplasias mieloproliferativas, incluindo policitemia vera e trombocitemia essencial, estão associadas à trombose arterial e venosa⁷³. Além disso, a hemoglobínúria paroxística noturna (HPN) está associada a um risco aumentado de trombose venosa intra-abdominal e cerebral⁷⁴.

4.18. Síndrome do anticorpo antifosfolípideo

A síndrome antifosfolipídica (SAF) é uma trombofilia adquirida caracterizada pela presença de anticorpos antifosfolipídeos, incluindo anticoagulante lúpico (LAC), anticorpos beta-2 glicoproteína 1 (B2GPI) e anticorpos anticardiolipina, que são direcionados contra proteínas plasmáticas ligadas a fosfolipídios aniônicos⁷⁵. Esses anticorpos resultam em inúmeras manifestações clínicas, incluindo trombose venosa, arterial e de microcirculação, perda fetal recorrente e trombocitopenia. O mecanismo por trás da hipercoagulabilidade dessa síndrome é multifacetado e inclui inibições do sistema anticoagulante natural, ativação de efeitos pró-coagulantes e pró-inflamatórios e ativação de células endoteliais, células imunes e cascata do complemento⁷⁶.

A SAF pode ser primária ou associada ao lúpus eritematoso sistêmico ou outras doenças reumáticas. A TEV na SAF geralmente ocorre como TVP nas extremidades inferiores. Porém, TEV em locais incomuns, incluindo veias hepáticas, veias mesentéricas e veias cerebrais também são comuns. Entre os anticorpos, o LAC está associado a esse maior risco de TEV, com risco crescente com cada anticorpo positivo subsequente⁷⁷. O risco de primeiro TEV entre pacientes assintomáticos com APS triplo positivo (positivo para LAC, anticardiolipina e anti-B2GPI) é de 5,3% ao ano e o risco de trombose recorrente sem terapia anticoagulante é de 44% ao longo de um período de acompanhamento de 10 anos⁷⁸.

Fazer um diagnóstico de APS nem sempre é simples. É relatado que entre 2 e 5% das pessoas na população em geral têm anticorpos antifosfolípidos sem sequelas clínicas⁷⁸. Além disso, os níveis de anticorpos antifosfolípidos podem ser transitoriamente elevados por várias razões, incluindo distúrbios autoimunes, infecção aguda ou doença crônica. Os critérios de Sapporo são úteis para fazer o diagnóstico de APS. Eles exigem um critério clínico e um resultado de teste laboratorial que seja positivo em duas ocasiões com pelo menos 12 semanas de intervalo⁷⁹.

5. TROMBOFILIA HEREDITÁRIA

5.1 Mutação do fator V Leiden

O fator V desempenha um papel na conversão de protrombina em trombina, uma etapa essencial na formação de coágulos sanguíneos. A mutação do fator V Leiden (FVL) resulta em uma mutação pontual no gene F5 que codifica a proteína do fator V na cascata de coagulação⁸⁰.

A mutação torna o fator V resistente à inativação pela proteína C ativada (aPC), uma proteína que normalmente ajuda a regular a coagulação do sangue e a prevenir a formação excessiva de coágulos, resultando em um risco aumentado de TEV. A heterozigose para FVL é a trombofilia hereditária mais comum em indivíduos brancos. Uma série de mais de 4000 indivíduos nos Estados Unidos relatou frequências para heterozigose de FVL em americanos brancos em 5,3%, hispânicos americanos em 2,2%, nativos americanos em 1,2%, afro-americanos em 1,2% e asiáticos americanos em 0,45%⁸⁰.

A transmissão é autossômica dominante e o risco de TEV difere com base em pacientes que são heterozigotos versus homozigotos para a variante. Indivíduos com mutações heterozigotas de FVL inferem um risco três a quatro vezes maior de TEV. Em comparação, aqueles com mutações homozigotas de FVL têm um risco substancialmente maior⁸¹.

Com relação ao risco de TEV recorrente, uma revisão sistemática demonstrou que a presença de uma mutação heterozigota de FVL confere apenas um aumento modesto na recorrência. A maioria dos provedores não altera o plano de anticoagulação de longo prazo para um paciente com FVL heterozigoto. Em contraste, aqueles com uma mutação homozigótica de FVL

são normalmente colocados em anticoagulação por tempo indeterminado, devido a preocupações com o risco de TEV recorrente⁸².

5.2 Mutação do gene da protrombina G20210A

A mutação do gene da protrombina G20210A (PGM) é uma mutação de ganho de função que leva a níveis mais altos de protrombina e, portanto, à formação elevada de trombina, resultando em um risco aumentado de TEV. A mutação pontual G20210A no gene da protrombina é uma substituição de guanina por adenina na posição 20.210 na região 3 não traduzida. A PGM é a segunda trombofilia hereditária mais comum depois do fator V Leiden, com uma estimativa de prevalência geral de 2%. Existem diferenças geográficas na prevalência, sendo maior em indivíduos de ascendência europeia e muito rara em indivíduos de ascendência asiática e africana⁸³.

Semelhante à FVL, a transmissão de PGM é autossômica dominante. Indivíduos heterozigotos para PGM têm um risco três a quatro vezes maior de TEV, em comparação com aqueles sem a variante⁸⁴. Os dados sobre o risco de TEV em pacientes homozigotos para PGM são mais limitados. Um pequeno estudo de 36 pacientes com PGM homozigoto relatou que 33% dos pacientes desenvolveram TEV⁸⁵. Apesar do risco aumentado associado à TEV, uma revisão sistemática de 18 artigos observou que a heterozigosidade de PGM não conferiu um risco aumentado significativo de TEV recorrente. A presença de PGM geralmente não afeta a tomada de decisão com relação à duração do tratamento da anticoagulação. Entretanto, semelhante às mutações homozigóticas do FVL, pacientes com PGM homozigótica são recomendados para anticoagulação por tempo indeterminado, para reduzir o risco de TEV recorrente⁸⁶.

5.3 Deficiência de proteína C

A proteína C (PC) é uma proteína anticoagulante sintetizada no fígado. Após a ativação (aPC), o papel principal da aPC é inativar os fatores de coagulação Va e VIIIa, que são necessários para a geração de trombina e ativação do fator X. A deficiência de PC resulta na redução da inativação dos fatores Va e VIIIa, aumentando assim o risco de TEV. A incidência de deficiência de PC na população em geral é estimada em 1 em 200 a 300 indivíduos⁸⁷.

Em contraste, a deficiência de PC entre indivíduos com TEV é maior, tipicamente entre 3 e 4%. Estima-se que a deficiência de PC confere um risco aproximadamente sete vezes maior de TEV⁸⁸. Quanto à recorrência de TEV, um estudo de 130 pacientes com deficiências hereditárias de PC, PS ou antitrombina relatou que a incidência anual de TEV recorrente foi de 6,0% para deficiência de PC. O tratamento da TEV aguda em pacientes com deficiência hereditária de PC não difere do tratamento em pacientes sem trombofilia hereditária⁸⁹.

5.4 Deficiência de proteína S

A proteína S (PS) é um cofator para aPC, que inativa os fatores pró-coagulantes Va e VIIIa, reduzindo a geração de trombina. A deficiência de PS prejudica o controle normal desse mecanismo, resultando em um risco aumentado de TEV. A prevalência da deficiência de PS é difícil de interpretar, devido à variabilidade nos níveis de PS. Em uma coorte de 2.331 adultos com histórico pessoal de TEV sem um forte histórico familiar, a frequência de deficiência de PS, definida como <33 unidades/dL, foi de 0,9%⁹⁰.

Estima-se que a deficiência de PS confere um risco de TEV duas a 11 vezes maior. Em relação à recorrência de TEV, um estudo de 130 pacientes com deficiências hereditárias de PC, PS ou antitrombina relatou que a incidência anual de TEV recorrente foi de 8,4% para deficiência de PS. Semelhante à deficiência de PC, o tratamento da TEV aguda em pacientes com deficiência hereditária de PS não difere de pacientes sem trombofilia hereditária⁹¹.

5.5 Deficiência de antitrombina

A deficiência de antitrombina III (AT), definida como um nível de atividade de AT menor que 80%, está associada a um risco significativamente aumentado de TEV. A antitrombina é um anticoagulante natural que inibe a trombina, o fator Xa e outras serina proteases na cascata de coagulação. A deficiência de AT pode ser herdada ou adquirida, com causas adquiridas, incluindo produção prejudicada, perdas nefróticas ou consumo acelerado. A deficiência hereditária de AT é incomum, com uma prevalência estimada de cerca de 0,2 por 1000⁹². Comparada a outras trombofilias, a deficiência hereditária de AT confere um risco muito maior de TEV, com uma meta-análise demonstrando uma razão de chances de TEV de 16,3⁹³. Dado esse risco aumentado, a maioria dos especialistas recomenda um curso indefinido de anticoagulação para reduzir o risco de trombose recorrente^{92,93}.

5.6 Hiper-homocisteinemia

A hiper-homocisteinemia pode ocorrer por anormalidade genética e adquirida. O defeito genético mais comum que resulta em hiper-homocisteinemia é uma mutação da enzima metilenotetra-hidrofolato redutase (MTHFR). As causas adquiridas incluem deficiências de vitamina B6, B12 ou ácido fólico. Embora estudos tenham relatado um risco aumentado de TEV de duas a três vezes, um grande estudo de coorte não demonstrou risco aumentado de TEV em pacientes com concentrações elevadas de homocisteína⁹⁴.

Da mesma forma, outro estudo de coorte de 478 pacientes relatou um RR ajustado de 1,6 em pacientes com níveis elevados de homocisteína em comparação com aqueles com níveis normais. Além disso, o uso de vitaminas B para reduzir os níveis de homocisteína não demonstrou reduzir a recorrência de TVP ou EP. Consequentemente, a medição dos níveis de

homocisteína e o teste para mutações de MTHFR não são recomendados em pacientes com TEV⁹⁵.

6. AVALIAÇÃO DE TROMBOFILIA

A realização de uma avaliação de trombofilia para um paciente com TEV continua sendo uma questão controversa. Embora esses testes estejam disponíveis e sejam fáceis de solicitar, pode ser desafiador determinar quem deve passar por uma avaliação de trombofilia e como interpretar os resultados. Pacientes com trombofilia hereditária podem ser identificados sem testes devido a vários fatores de risco, incluindo TEV em idade jovem (menos de 40–50 anos), um forte histórico familiar de TEV, TEV em conjunto com fatores provocadores fracos em idade jovem, eventos recorrentes de TEV e TEV em locais incomuns, como veias cerebrais e esplâncnicas⁹⁶.

Conforme mencionado, existem inúmeras trombofilias adquiridas e hereditárias que aumentam o risco de TEV. Apesar do risco aumentado associado, muitos estudos demonstraram que a utilidade clínica e os benefícios da avaliação dessas trombofilias são limitados, especificamente no que se refere aos resultados de TEV, incluindo morte. Com isso, os resultados dos testes de trombofilia raramente impactam a estratégia de tratamento para TEV⁹⁶.

Além disso, o significado de um resultado de teste positivo ou negativo é frequentemente mal interpretado pelos clínicos. Um teste positivo leva ao tratamento excessivo com anticoagulação indefinida, apesar de estudos demonstrarem um baixo risco de TEV recorrente em pacientes com trombofilia hereditária. Por outro lado, aqueles com resultados negativos podem estar perdendo uma trombofilia ainda a ser determinada, que não está presente em painéis de testes padrão e, por isso, um teste negativo nem sempre equivale a baixo risco. Com isso, é aceito que a avaliação de rotina de trombofilia em todos os pacientes com diagnóstico de TEV não é garantida. No entanto, há pacientes específicos para os quais uma avaliação de trombofilia pode ser benéfica, conforme descritos abaixo⁹⁶.

6.1 TEV não provocado

Para pacientes com TEV não provocada, o risco de recorrência é conhecido por ser alto, especialmente em comparação com pacientes com TEV provocada. A taxa estimada de recorrência é de cerca de 10% no primeiro ano após a terapia anticoagulante ser descontinuada e aumenta para mais de 50% em 10 anos⁹⁷. Estudos que avaliaram o risco de recorrência de TEV, com base no estado de trombofilia em pacientes com TEV, não demonstraram diferença significativa entre aqueles com e sem trombofilia. Um estudo prospectivo de 474 pacientes sem câncer com um primeiro TEV não relatou risco aumentado de trombose recorrente naqueles com trombofilia⁹⁸.

Outro estudo prospectivo de 570 pacientes com um primeiro TEV observou que as taxas de recorrência não estavam relacionadas à presença

ou ausência de uma trombofilia hereditária¹⁰. É improvável que o estado de trombofilia dos pacientes altere o tratamento de longo prazo naqueles com TEV não provocado, pois as diretrizes recomendam anticoagulação indefinida, independentemente do estado de trombofilia. Diretrizes, por sua vez, recomendam não realizar uma avaliação de trombofilia em pacientes com um primeiro evento de TEV não provocado^{99,100}.

6.2 TEV provocada

Pacientes com TEV devido a um fator de risco provocador forte e modificável, como cirurgia de grande porte, trauma, hospitalização ou imobilidade, têm baixo risco de recorrência, independentemente do estado de trombofilia. O risco de recorrência de TEV após uma TEV provocada cirurgicamente é muito baixo, com estudos demonstrando uma recorrência inferior a 1% em um período de dois anos. Dado o baixo risco de recorrência, é improvável que a presença ou ausência de uma trombofilia hereditária altere o tratamento da anticoagulação nesses pacientes com recomendações para tratamento por 3 a 6 meses¹⁰. As diretrizes recomendam não realizar uma avaliação de trombofilia em pacientes com um primeiro evento de TEV provocado no cenário de cirurgia^{99,100}.

Além da cirurgia, há vários outros fatores de risco modificáveis que provocam o desenvolvimento de TEV, incluindo trauma, imobilidade, gravidez, uso de ACOs e hospitalização por doença médica aguda. Embora esses fatores não sejam considerados tão associados ao risco de TEV quanto a cirurgia, eles têm uma associação clara com seu desenvolvimento. Com isso, pacientes com TEV provocada por fatores de risco não cirúrgicos ainda têm baixas taxas de TEV recorrente, independentemente do estado de trombofilia¹⁰¹.

Semelhante às recomendações para eventos de TEV provocados no cenário de cirurgia, a maioria das diretrizes recomenda não realizar uma avaliação de trombofilia em pacientes com um primeiro evento de TEV provocado no cenário de um fator de risco importante não cirúrgico⁹⁹. No entanto, isso não é acordado em todas as recomendações sociais; por exemplo, as diretrizes da American Society of Hematology (ASH) de 2023 agora recomendam uma avaliação de trombofilia para isso com TEV provocada por um fator de risco transitório importante não cirúrgico, gravidez ou pós-parto, e o uso de ACO com recomendações para tratamentos de anticoagulação indefinidos em pacientes com trombofilia¹⁰⁰.

Importante mencionar que esta é uma mudança significativa em relação às recomendações da ASH de 2013, que eram contra este teste. Deve-se notar que estas são recomendações condicionais baseadas em um baixo nível de evidência. A consideração do teste de trombofilia nessas populações de pacientes deve ser feita em uma base individual, com os pacientes sendo educados sobre o risco/benefício do teste de trombofilia e levando em consideração os valores e preferências do paciente¹⁰⁰.

6.3 TEV em locais incomuns

Tromboses venosas cerebrais e esplâncnicas (portal, hepática, esplênica ou mesentérica) são raras em comparação com TEV de extremidades inferiores. Tromboses nesses locais foram associadas a trombofilias hereditárias, incluindo FVL, PGM e deficiências em PC, PS e AT¹⁰². O papel da triagem para trombofilia nessa população de pacientes é menos direto, devido aos dados limitados e as preocupações com o aumento da morbidade associada à trombose nesses locais. Naqueles que estão planejando interromper a anticoagulação após o tratamento primário de curto prazo (ou seja, 3–6 meses), a avaliação da trombofilia pode ser útil para entender o risco de recorrência de TEV. Em contraste, para aqueles que, de outra forma, permaneceriam em anticoagulação indefinidamente, as diretrizes não recomendam a obtenção de testes de trombofilia¹⁰⁰.

6.4 Outras considerações clínicas

Em pacientes com TEV recorrente, o teste de trombofilia não é necessário, pois raramente altera o tratamento de longo prazo, dado que esses pacientes têm uma indicação para anticoagulação indefinida. Porém, muitos pacientes se preocupam com a possibilidade de ter uma trombofilia herdada e, portanto, com o risco potencial de seus descendentes herdarem sua trombofilia. Nessa situação, uma avaliação de trombofilia pode ser considerada após educar o paciente sobre os riscos/benefícios e implicações do teste¹⁰².

Em pacientes jovens (idade <40) com TEV não provocada ou TEV provocada por fatores de risco fracos, a realização de uma avaliação de trombofilia pode ser considerada para entender melhor o risco de longo prazo de recorrência de TEV. A maioria desses pacientes tem indicação para um curso de anticoagulação indefinido. Mas, muitos pacientes jovens não estão interessados em ficar em anticoagulação por um período prolongado¹⁰².

Com isso, uma avaliação de trombofilia pode adicionar mais esclarecimentos ao risco final de recorrência de TEV, e um resultado positivo pode ser usado para reiterar um compromisso com a anticoagulação. No entanto, deve-se notar que um painel negativo não confere necessariamente um risco menor de recorrência de TEV e, como tal, o gerenciamento de anticoagulação de longo prazo depende, em última análise, do risco percebido de recorrência de TEV com base no impacto cumulativo de outros fatores de risco¹⁰².

6.5 Tempo de teste

Para aqueles que estão passando por avaliação de trombofilia, os testes típicos incluem avaliação para Fator V Leiden, mutação do gene da protrombina, deficiência de proteína C, deficiência de proteína S, deficiência de antitrombina e avaliação para síndrome do anticorpo antifosfolípideo. Para aqueles que estão passando por avaliação de trombofilia, o momento do teste e a presença de anticoagulação são considerações importantes¹⁰³.

A trombose aguda pode impactar os níveis de proteína S e antitrombina, resultando em níveis baixos que são difíceis de interpretar. É recomendado que o teste ocorra fora da janela de TEV aguda (normalmente após 3 meses de terapia de anticoagulação). Além disso, muitos dos anticoagulantes usados são conhecidos por impactar a interpretação dos resultados e, portanto, é recomendado que o teste de trombofilia ocorra em um momento em que o paciente seja capaz de interromper sua anticoagulação. Especificamente, recomenda-se manter os anticoagulantes orais diretos (DOACs) por 48 h e os antagonistas da vitamina K por duas semanas antes de realizar o teste de trombofilia^{100,103}.

REFERÊNCIAS

1. Phillippe HM. Overview of venous thromboembolism. *Am J Manag Care*. 2017;23:376-82.
2. Stashenko GJ, Tapson VF. Prevention of venous thromboembolism in medical patients and outpatients. *Nat Rev Cardiol*. 2009;6:356-63.
3. Ho KM, Litton E. Venous thromboembolism prophylaxis in hospitalized elderly patients: time to consider a 'MUST' strategy. *J Geriatr Cardiol*. 2011;8:114-20.
4. Colling ME, Tourdot BE, Kanthi Y. Inflammation, infection and venous thromboembolism. *Circ Res*. 2021;11:2017-36.
5. Heit JA. Epidemiology of venous thromboembolism. *Nat Rev Cardiol*. 2015;12:464-74.
6. 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;168:425-30.
7. Hunter R, Noble S, Lewis S, Bennett P. Long-term psychosocial impact of venous thromboembolism: a qualitative study in the community. *BMJ Open*. 2019;9:e024805.
8. Prandoni P, Lensing AW, Cogo A, Cuppini S, Villalta S, Carta M, et al. The long-term clinical course of acute deep venous thrombosis. *Ann Intern Med*. 1996;125(1):1-7.
9. Anderson FA, Wheeler HB. Physician practices in the management of venous thromboembolism: A community-wide survey. *J Vasc Surg*. 1992;16(6):707-714.

10. Baglin T, Luddington R, Brown K, Baglin C. Incidence of recurrent venous thromboembolism in relation to clinical and thrombophilic risk factors: Prospective cohort study. *Lancet*. 2003;362(9383):523-526.
11. Sørensen HT, Riis AH, Diaz LJ, Andersen EW, Baron JA, Andersen PK. Familial risk of venous thromboembolism: A nationwide cohort study. *J Thromb Haemost*. 2011;9(2):320-324.
12. Bezemer ID, van der Meer FJM, Eikenboom JCJ, Rosendaal FR, Doggen CJM. The value of family history as a risk indicator for venous thrombosis. *Arch Intern Med*. 2009;169(7):610-615.
13. Gibbs NM. Venous thrombosis of the lower limbs with particular reference to bed-rest. *Br J Surg*. 1957;45(193):209-236.
14. Weinberg I, Elgendy IY, Dicks AB, Marchena PJ, Malý R, Francisco I, et al. Comparison of presentation, treatment, and outcomes of venous thromboembolism in long-term immobile patients based on age. *J Gen Intern Med*. 2023;38(8):1877-1886.
15. Dennis M, Mordi N, Graham C, Sandercock P, CLOTS trials collaboration. The timing, extent, progression and regression of deep vein thrombosis in immobile stroke patients: Observational data from the CLOTS multicenter randomized trials. *J Thromb Haemost*. 2011;9(11):2193-2200.
16. Green D, Lee MY, Ito VY, Cohn T, Press J, Filbrandt PR, et al. Fixed- vs. adjusted-dose heparin in the prophylaxis of thromboembolism in spinal cord injury. *JAMA*. 1988;260(9):1255-1258.
17. Henke PK, Kahn SR, Pannucci CJ, Secemksy EA, Evans NS, Khorana AA, et al. Call to action to prevent venous thromboembolism in hospitalized patients: A policy statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2020;141(14):e914-e931.
19. Chandra D, Parisini E, Mozaffarian D. Meta-analysis: Travel and risk for venous thromboembolism. *Ann Intern Med*. 2009;151(3):180-190.
20. Aldington S, Pritchard A, Perrin K, James K, Wijesinghe M, Beasley R. Prolonged seated immobility at work is a common risk factor for venous thromboembolism leading to hospital admission. *Intern Med J*. 2008;38(2):133-135.
21. Lee AYY, Gent M, Julian JA, Bauer KA, Eriksson BI, Lassen MR, et al. Bilateral vs. ipsilateral venography as the primary efficacy outcome measure

in thromboprophylaxis clinical trials: A systematic review. *J Thromb Haemost.* 2004;2(10):1752-1759.

22. Bjørnarå BT, Gudmundsen TE, Dahl OE. Frequency and timing of clinical venous thromboembolism after major joint surgery. *J Bone Joint Surg Br.* 2006;88(3):386-391.

23. Falck-Ytter Y, Francis CW, Johanson NA, Curley C, Dahl OE, Schulman S, et al. Prevention of VTE in orthopedic surgery patients: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest.* 2012;141(2 Suppl):e278S-e325S.

24. White RH, Zhou H, Romano PS. Incidence of symptomatic venous thromboembolism after different elective or urgent surgical procedures. *Thromb Haemost.* 2003;90(3):446-455.

25. Iorio A, Agnelli G. Low-molecular-weight and unfractionated heparin for prevention of venous thromboembolism in neurosurgery: A meta-analysis. *Arch Intern Med.* 2000;160(15):2327-2332.

26. Rocha AT, de Vasconcellos AG, da Luz Neto ER, Araújo DMA, Alves ES, Lopes AA. Risk of venous thromboembolism and efficacy of thromboprophylaxis in hospitalized obese medical patients and in obese patients undergoing bariatric surgery. *Obes Surg.* 2006;16(12):1645-1655.

27. Alizadeh RF, Sujatha-Bhaskar S, Li S, Stamos MJ, Nguyen NT. Venous thromboembolism in common laparoscopic abdominal surgical operations. *Am J Surg.* 2017;214(6):1127-1132.

28. Nguyen NT, Hinojosa MW, Fayad C, Varela E, Konyalian V, Stamos MJ, et al. Laparoscopic surgery is associated with a lower incidence of venous thromboembolism compared with open surgery. *Ann Surg.* 2007;246(6):1021-1027.

29. Geerts WH, Code KI, Jay RM, Chen E, Szalai JP. A prospective study of venous thromboembolism after major trauma. *N Engl J Med.* 1994;331(21):1601-1606.

30. Geerts WH, Jay RM, Code KI, Chen E, Szalai JP, Saibil EA, et al. A comparison of low-dose heparin with low-molecular-weight heparin as prophylaxis against venous thromboembolism after major trauma. *N Engl J Med.* 1996;335(11):701-707.

31. Rogers MAM, Levine DA, Blumberg N, Flanders SA, Chopra V, Langa KM. Triggers of hospitalization for venous thromboembolism. *Circulation*. 2012;125(17):2092-2099.
32. Horner D, Pandor A, Goodacre S, Clowes M, Hunt BJ. Individual risk factors predictive of venous thromboembolism in patients with temporary lower limb immobilization due to injury: A systematic review. *J Thromb Haemost*. 2019;17(2):329-344.
33. Hisada Y, Mackman N. Cancer-associated pathways and biomarkers of venous thrombosis. *Blood*. 2017;130(12):1499-1506.
34. Mulder FI, Horváth-Puhó E, van Es N, van Laarhoven HWM, Pedersen L, Moik F, et al. Venous thromboembolism in cancer patients: A population-based cohort study. *Blood*. 2021;137(15):1959-1969.
35. Horsted F, West J, Grainge MJ. Risk of venous thromboembolism in patients with cancer: A systematic review and meta-analysis. *PLoS Med*. 2012;9(7):e1001275.
36. Khorana AA, Francis CW, Culakova E, Kuderer NM, Lyman GH. Thromboembolism is a leading cause of death in cancer patients receiving outpatient chemotherapy. *J Thromb Haemost*. 2007;5(4):632-634.
37. Sørensen HT, Mellemkjaer L, Olsen JH, Baron JA. Prognosis of cancers associated with venous thromboembolism. *N Engl J Med*. 2000;343(26):1846-1850.
38. D'Astous J, Carrier M. Screening for occult cancer in patients with venous thromboembolism. *J Clin Med*. 2020;9(8):2389.
39. Marik PE, Plante LA. Venous thromboembolic disease and pregnancy. *N Engl J Med*. 2008;359(20):2025-2033.
40. Heit JA, Kobbervig CE, James AH, Petterson TM, Bailey KR, Melton LJ. Trends in the incidence of venous thromboembolism during pregnancy or postpartum: A 30-year population-based study. *Ann Intern Med*. 2005;143(10):697-706.
41. Raia-Barjat, T.; Edebiri, O.; Chauleur, C. Venous Thromboembolism Risk Score and Pregnancy. *Front. Cardiovasc. Med*. 2022, 9, 863612.
42. Thachil R, Nagraj S, Kharawala A, Sokol SI. Pulmonary Embolism in Women: A Systematic Review of the Current Literature. *J Cardiovasc Dev Dis*. 2022;9:234.

43. Godtsland IF, Winkler U, Lidegaard O, Crook D. Occlusive vascular diseases in oral contraceptive users. *Epidemiology, pathology and mechanisms. Drugs.* 2000;60:721–869.
44. Dulicek P, Ivanova E, Kostal M, Sadilek P, Beranek M, Zak P, Hirmerova J. Analysis of Risk Factors of Stroke and Venous Thromboembolism in Females with Oral Contraceptives Use. *Clin Appl Thromb Hemost.* 2018;24:797–802.
45. Cushman M, Kuller LH, Prentice R, Rodabough RJ, Psaty BM, Stafford RS, Sidney S, Rosendaal FR, Women's Health Initiative Investigators. Estrogen plus progestin and risk of venous thrombosis. *JAMA.* 2004;292:1573–1580.
46. Tsai AW, Cushman M, Rosamond WD, Heckbert SR, Polak JF, Folsom AR. Cardiovascular risk factors and venous thromboembolism incidence: The longitudinal investigation of thromboembolism etiology. *Arch Intern Med.* 2002;162:1182–1189.
47. Stein PD, Beemath A, Olson RE. Obesity as a risk factor in venous thromboembolism. *Am J Med.* 2005;118:978–980.
48. Delluc A, Mottier D, Le Gal G, Oger E, Lacut K. Underweight is associated with a reduced risk of venous thromboembolism. Results from the EDITH case-control study. *J Thromb Haemost.* 2009;7:728–729.
49. Cheng YJ, Liu ZH, Yao FJ, Zeng WT, Zheng DD, Dong YG, Wu SH. Current and former smoking and risk for venous thromboembolism: A systematic review and meta-analysis. *PLoS Med.* 2013;10:e1001515.
50. Anderson FA, Wheeler HB, Goldberg RJ, Hosmer DW, Patwardhan NA, Jovanovic B, Forcier A, Dalen JE. A population-based perspective of the hospital incidence and case-fatality rates of deep vein thrombosis and pulmonary embolism. The Worcester DVT Study. *Arch Intern Med.* 1991;151:933–938.
51. Douketis J, Tosetto A, Marcucci M, Baglin T, Cosmi B, Cushman M, Kyrle P, Poli D, Tait RC, Iorio A. Risk of recurrence after venous thromboembolism in men and women: Patient level meta-analysis. *BMJ.* 2011;342:d813.
52. Roach REJ, Lijfering WM, Tait RC, Baglin T, Kyrle PA, Cannegieter SC, Rosendaal FR. Sex difference in the risk of recurrent venous thrombosis: A detailed analysis in four European cohorts. *J Thromb Haemost.* 2015;13:1815–1822.

53. Olié V, Zhu T, Martinez I, Scarabin PY, Emmerich J. Sex-specific risk factors for recurrent venous thromboembolism. *Thromb Res.* 2012;130:16–20.
54. Gianni P, Goldin M, Ngu S, Zafeiropoulos S, Geropoulos G, Giannis D. Complement-mediated microvascular injury and thrombosis in the pathogenesis of severe COVID-19: A review. *World J Exp Med.* 2022;12:53–67.
55. Kollias A, Kyriakoulis KG, Lagou S, Kontopantelis E, Stergiou GS, Syrigos K. Venous thromboembolism in COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *Vasc Med.* 2021;26:415–425.
56. Hasan SS, Radford S, Kow CS, Zaidi STR. Venous thromboembolism in critically ill COVID-19 patients receiving prophylactic or therapeutic anticoagulation: A systematic review and meta-analysis. *J Thromb Thrombolysis.* 2020;50:814–821.
57. Thoppil JJ, Courtney DM, McDonald S, Kabrhel C, Nordenholz KE, Camargo CA, Kline JA. SARS-CoV-2 Positivity in Ambulatory Symptomatic Patients Is Not Associated with Increased Venous or Arterial Thrombotic Events in the Subsequent 30 Days. *J Emerg Med.* 2022;62:716–724.
58. Roubinian NH, Vinson DR, Knudson-Fitzpatrick T, Mark DG, Skarbinski J, Lee C, Liu VX, Pai AP. Risk of posthospital venous thromboembolism in patients with COVID-19 varies by SARS-CoV-2 period and vaccination status. *Blood Adv.* 2023;7:141–144.
59. Di Minno MND, Ambrosino P, Ambrosini F, Tremoli E, Di Minno G, Dentali F. Prevalence of deep vein thrombosis and pulmonary embolism in patients with superficial vein thrombosis: A systematic review and meta-analysis. *J Thromb Haemost.* 2016;14:964–972.
60. Martinelli I, Cattaneo M, Taioli E, De Stefano V, Chiusolo P, Mannucci PM. Genetic risk factors for superficial vein thrombosis. *Thromb Haemost.* 1999;82:1215–1217.
61. Flinterman LE, Van Der Meer FJM, Rosendaal FR, Doggen CJM. Current perspective of venous thrombosis in the upper extremity. *J Thromb Haemost.* 2008;6:1262–1266.
63. Rooden CJ, Tesselaar MET, Osanto S, Rosendaal FR, Huisman MV. Deep vein thrombosis associated with central venous catheters—A review. *J Thromb Haemost.* 2005;3:2409–2419.

64. Decousus H, Bourmaud A, Fournel P, Bertoletti L, Labruyère C, Presles E, Merah A, Laporte S, Stefani L, Piano FD, et al. Cancer-associated thrombosis in patients with implanted ports: A prospective multicenter French cohort study (ONCOCIP). *Blood*. 2018;132:707–716.
65. Peters M, Syed RK, Katz M, Moscona J, Press C, Nijjar V, Bisharat M, Baldwin D. May-Thurner syndrome: A not so uncommon cause of a common condition. *Proc*. 2012;25:231–233.
66. Alla VM, Natarajan N, Kaushik M, Warriar R, Nair CK. Paget-Schroetter Syndrome: Review of Pathogenesis and Treatment of Effort Thrombosis. *West J Emerg Med*. 2010;11:358–362.
67. Chang SL, Huang YL, Lee MC, Hu S, Hsiao YC, Chang SW, Chang CJ, Chen PC. Association of Varicose Veins with Incident Venous Thromboembolism and Peripheral Artery Disease. *JAMA*. 2018;319:807–817.
68. Heit JA, Silverstein MD, Mohr DN, Petterson TM, O’Fallon WM, Melton LJ III. Risk Factors for Deep Vein Thrombosis and Pulmonary Embolism: A Population-Based Case-Control Study. *Arch Intern Med*. 2000;160:809–815.
69. Wattanakit K, Cushman M, Stehman-Breen C, Heckbert SR, Folsom AR. Chronic kidney disease increases risk for venous thromboembolism. *J Am Soc Nephrol*. 2008;19:135–140.
70. Fanola CL, Norby FL, Shah AM, Chang PP, Lutsey PL, Rosamond WD, Cushman M, Folsom AR. Incident Heart Failure and Long-Term Risk for Venous Thromboembolism. *J Am Coll Cardiol*. 2020;75:148–158.
71. Bai J, Ding X, Du X, Zhao X, Wang Z, Ma Z. Diabetes is associated with increased risk of venous thromboembolism: A systematic review and meta-analysis. *Thromb Res*. 2015;135:90-5.
72. Dabbagh O, Oza A, Prakash S, Sunna R, Saettele TM. Coagulopathy does not protect against venous thromboembolism in hospitalized patients with chronic liver disease. *Chest*. 2010;137:1145-9.
73. Landolfi R, Marchioli R, Patrono C. Mechanisms of bleeding and thrombosis in myeloproliferative disorders. *Thromb Haemost*. 1997;78:617-21.
74. Hillmen P, Lewis SM, Bessler M, Luzzatto L, Dacie JV. Natural history of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *N Engl J Med*. 1995;333:1253-8.
75. Garcia D, Erkan D. Diagnosis and Management of the Antiphospholipid Syndrome. *N Engl J Med*. 2018;378:2010-21.

76. Fischetti F, Durigutto P, Pellis V, Debeus A, Macor P, Bulla R, Bossi F, Ziller F, Sblattero D, Meroni P, et al. Thrombus formation induced by antibodies to beta2-glycoprotein I is complement dependent and requires a priming factor. *Blood*. 2005;106:2340-6.
77. Bucci T, Ames PRJ, Triggiani M, Parente R, Ciampa A, Pignatelli P, Pastori D, Multicenter ATHERO-APS Study group. Cardiac and vascular features of arterial and venous primary antiphospholipid syndrome. The multicenter ATHERO-APS study. *Thromb Res*. 2022;209:69-74.
78. Pengo V, Ruffatti A, Legnani C, Gresele P, Barcellona D, Erba N, Testa S, Marongiu F, Bison E, Denas G, et al. Clinical course of high-risk patients diagnosed with antiphospholipid syndrome. *J Thromb Haemost*. 2010;8:237-42.
79. Miyakis S, Lockshin MD, Atsumi T, Branch DW, Brey RL, Cervera R, Derksen RHW, Groot PGD, Koike T, Meroni PL, et al. International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome (APS). *J Thromb Haemost*. 2006;4:295-306.
80. Ridker PM, Miletich JP, Hennekens CH, Buring JE. Ethnic distribution of factor V Leiden in 4047 men and women. Implications for venous thromboembolism screening. *JAMA*. 1997;277:1305-7.
81. Simone B, De Stefano V, Leoncini E, Zacho J, Martinelli I, Emmerich J, Rossi E, Folsom AR, Almawi WY, Scarabin PY, et al. Risk of venous thromboembolism associated with single and combined effects of Factor V Leiden, Prothrombin 20210A and Methylenetetrahydrofolate reductase C677T: A meta-analysis involving over 11,000 cases and 21,000 controls. *Eur J Epidemiol*. 2013;28:621-47.
82. Ho WK, Hankey GJ, Quinlan DJ, Eikelboom JW. Risk of recurrent venous thromboembolism in patients with common thrombophilia: A systematic review. *Arch Intern Med*. 2006;166:729-36.
83. Poort S, Rosendaal F, Reitsma P, Bertina R. 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;88:3698-703.
84. Leroyer C, Mercier B, Oger E, Chenu E, Abgrall JF, Férec C, Mottier D. Prevalence of 20210 A allele of the prothrombin gene in venous thromboembolism patients. *Thromb Haemost*. 1998;80:49-51.

85. Girolami A, Scarano L, Tormene D, Cella G. Homozygous patients with the 20210 G to A prothrombin polymorphism remain often asymptomatic in spite of the presence of associated risk factors. *Clin Appl Thromb Hemost.* 2001;7:122-5.
86. Segal JB, Brotman DJ, Necochea AJ, Emadi A, Samal L, Wilson LM, Crim MT, Bass EB. Predictive value of factor V Leiden and prothrombin G20210A in adults with venous thromboembolism and in family members of those with a mutation: A systematic review. *JAMA.* 2009;301:2472-85.
87. Miletich J, Sherman L, Broze G. Absence of thrombosis in subjects with heterozygous protein C deficiency. *N Engl J Med.* 1987;317:991-6.
88. Gladson CL, Scharrer I, Hach V, Beck KH, Griffin JH. The frequency of type I heterozygous protein S and protein C deficiency in 141 unrelated young patients with venous thrombosis. *Thromb Haemost.* 1988;59:18-22.
89. Brouwer J-LP, Lijfering WM, Ten Kate MK, Kluin-Nelemans HC, Veeger NJGM, van der Meer J. High long-term absolute risk of recurrent venous thromboembolism in patients with hereditary deficiencies of protein S, protein C or antithrombin. *Thromb Haemost.* 2009;101:93-9.
90. Pintao MC, Ribeiro DD, Bezemer ID, Garcia AA, de Visser MCH, Doggen CJM, Lijfering WM, Reitsma PH, Rosendaal FR. Protein S levels and the risk of venous thrombosis: Results from the MEGA case-control study. *Blood.* 2013;122:3210-9.
91. Lipe B, Ornstein DL. Deficiencies of natural anticoagulants, protein C, protein S, and antithrombin. *Circulation.* 2011;124:e365-8.
92. Wells PS, Blajchman MA, Henderson P, Wells MJ, Demers C, Bourque R, McAvoy A. Prevalence of antithrombin deficiency in healthy blood donors: A cross-sectional study. *Am J Hematol.* 1994;45:321-4.
93. Di Minno MND, Ambrosino P, Ageno W, Rosendaal F, Di Minno G, Dentali F. Natural anticoagulants deficiency and the risk of venous thromboembolism: A meta-analysis of observational studies. *Thromb Res.* 2015;135:923-32.
94. Ospina-Romero M, Cannegieter SC, den Heijer M, Doggen CJM, Rosendaal FR, Lijfering WM. Hyperhomocysteinemia and Risk of First Venous Thrombosis: The Influence of (Unmeasured) Confounding Factors. *Am J Epidemiol.* 2018;187:1392-400.
95. den Heijer M, Willems HPJ, Blom HJ, Gerrits WBJ, Cattaneo M, Eichinger S, Rosendaal FR, Bos GMJ. Homocysteine lowering by B vitamins and the

secondary prevention of deep vein thrombosis and pulmonary embolism: A randomized, placebo-controlled, double-blind trial. *Blood*. 2007;109:139-44.

96. Connors JM. Thrombophilia Testing and Venous Thrombosis. *N Engl J Med*. 2017;377:1177-87.

97. Prandoni P, Noventa F, Ghirarduzzi A, Pengo V, Bernardi E, Pesavento R, Iotti M, Tormene D, Simioni P, Pagnan A. 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 1626 patients. *Haematologica*. 2007;92:199-205.

98. Christiansen SC, Cannegieter SC, Koster T, Vandenbroucke JP, Rosendaal FR. Thrombophilia, clinical factors, and recurrent venous thrombotic events. *JAMA*. 2005;293:2352-61.

99. Stevens SM, Woller SC, Bauer KA, Kasthuri R, Cushman M, Streiff M, Lim W, Douketis JD. Guidance for the evaluation and treatment of hereditary and acquired thrombophilia. *J Thromb Thrombolysis*. 2016;41:154-64.

100. Middeldorp S, Nieuwlaat R, Baumann Kreuziger L, Coppens M, Houghton D, James AH, Lang E, Moll S, Myers T, Bhatt M, et al. American Society of Hematology 2023 guidelines for management of venous thromboembolism: Thrombophilia testing. *Blood Adv*. 2023;7:7101-38.

101. Lijfering WM, Middeldorp S, Veeger NJGM, Hamulyák K, Prins MH, Büller HR, van der Meer J. Risk of recurrent venous thrombosis in homozygous carriers and double heterozygous carriers of factor V Leiden and prothrombin G20210A. *Circulation*. 2010;121:1706-12.

102. Shatzel JJ, O'Donnell M, Olson SR, Kearney MR, Daughety MM, Hum J, Nguyen KP, DeLoughery TG. Venous thrombosis in unusual sites: A practical review for the hematologist. *Eur J Haematol*. 2019;102:53-62.

103. Goodwin AJ, Adcock DM. Thrombophilia Testing and Venous Thrombosis. *N Engl J Med*. 2017;377:2297-8.

CAPÍTULO 25

O PAPEL DA SUSTENTABILIDADE NOS AVANÇOS DA CARDIOLOGIA DIAGNÓSTICA

Carolina Vaz da Costa

RESUMO

A sustentabilidade na cardiologia é um tema emergente que busca equilibrar os avanços tecnológicos com a redução dos impactos ambientais e a otimização de recursos. Os exames de imagem e os procedimentos invasivos desempenham um papel essencial no diagnóstico e tratamento das doenças cardiovasculares, mas seu uso intensivo está associado a desafios ambientais e econômicos significativos. Os exames de imagem, como a tomografia computadorizada (TC), a ressonância magnética cardíaca (RMC), a ecocardiografia e a cintilografia miocárdica, requerem equipamentos de alta tecnologia que consomem grandes quantidades de energia elétrica e utilizam materiais descartáveis, como contrastes iodados e radiofármacos. Além disso, a produção e descarte inadequado desses insumos podem gerar resíduos tóxicos, contribuindo para a poluição ambiental. Estratégias para minimizar esses impactos incluem a modernização de equipamentos com tecnologias mais eficientes em consumo energético, a adoção de protocolos de imagem com menor dose de radiação e a reutilização controlada de materiais sempre que possível. Nos procedimentos invasivos, como o cateterismo cardíaco e as intervenções percutâneas, o uso de dispositivos descartáveis, materiais plásticos e agentes de contraste é elevado. A produção desses insumos exige um alto consumo de recursos naturais e gera um grande volume de resíduos hospitalares. Para mitigar esses efeitos, iniciativas como a reciclagem de materiais sempre que possível, a redução do uso de contraste por meio de técnicas de imagem avançadas e a implementação de programas de descarte seguro de radiofármacos podem tornar esses procedimentos mais sustentáveis. A incorporação da sustentabilidade na cardiologia exige um esforço conjunto entre pesquisadores, gestores de saúde e profissionais clínicos. A transição para um modelo mais sustentável passa pela conscientização sobre os impactos ambientais, pelo uso racional dos recursos e pelo incentivo a pesquisas voltadas para tecnologias limpas e eficientes.

Palavras-chave: Sustentabilidade. Cardiologia. Exames de imagem cardiovascular. Procedimentos invasivos. Impacto ambiental

1. CONCEITO DE SUSTENTABILIDADE

O conceito de sustentabilidade foi introduzido na teoria e no desenvolvimento de políticas e práticas gerenciais mundiais a partir da publicação do relatório *Our Common Future*, em 1987, pela Organização das Nações Unidas (ONU). De acordo com o relatório, o desenvolvimento sustentável é definido como aquele que atende às necessidades do presente sem comprometer a capacidade das gerações futuras de atender às suas próprias necessidades¹. Importante mencionar que esta abordagem reconhece que o uso e a distribuição eficientes dos recursos naturais são as principais condições para alcançar a sustentabilidade em geral, garantindo a existência humana contínua e a capacidade das gerações futuras de satisfazer suas necessidades. Assim, a sustentabilidade é vista como um método de produção e consumo atuais, que permitirá o desenvolvimento progressivo por meio da alocação de recursos finitos^{1,2}.

Além disso, cientistas e profissionais sugeriram as seguintes atividades para alcançar a sustentabilidade: usar tecnologias de produção menos nocivas e prejudiciais; manter os padrões de vida e bem-estar no nível mais baixo aceitável, para minimizar a escala geral de produção e consumo; assim, usar menos recursos naturais finitos; introduzir e implementar tecnologias ecologicamente corretas; construção verde; regulamentações ambientais economicamente orientadas; e incentivos econômicos relacionados³.

Com o desenvolvimento posterior do conceito de sustentabilidade, como uma resposta às constantes modificações dos métodos de fazer negócios e do comportamento e conscientização pública sobre os danos potenciais de suas atividades no meio ambiente, uma nova abordagem para a sustentabilidade contemporânea foi sugerida em 1999⁴. A nova versão da sustentabilidade acrescenta questões, como viabilidade do ecossistema; justiça e equidade social; o sistema socioecológico; um nível satisfatório de subsistência e normatividade; geração de conhecimento inspirada no uso; os conceitos de compensações; resiliência; risco e vulnerabilidade; redução de danos; e domínio da equidade⁵.

A sustentabilidade contemporânea foca em diferentes partes do ambiente, como um sistema ao invés de analisá-lo como um todo. Além disso, a abordagem destaca a importância dos sintomas ao invés das causas da insustentabilidade, como mudanças tecnológicas, políticas, sociais e econômicas. Entretanto, como já foi provado, a eficiência de seguir essa abordagem para determinar a sustentabilidade é limitada, como evidenciado por alguns resultados negativos de atividades e projetos implementados e declarados como ambientalmente amigáveis, o que pode levar ao greenwashing e outros impactos prejudiciais imprevistos na natureza⁶.

Assim, devido a algumas limitações da abordagem mencionada para determinar a sustentabilidade, uma abordagem atualizada foi desenvolvida pelos acadêmicos, como o estágio regenerativo da sustentabilidade com base em um conceito, que inclui a visão geral e a mudança de paradigma

para a sustentabilidade⁷. De uma perspectiva regenerativa, a sustentabilidade é vista como uma visão de mundo holística, que fornece a capacidade de adaptar e integrar paradigmas, onde o elemento-chave é o sistema de humanos e o resto da vida, e cada membro do sistema tem seu papel e lugar no sistema individual-global de acordo com os princípios do sistema vivo de totalidade, mudança e relacionamentos⁸.

Além disso, a sustentabilidade é vista por meio de seus criadores, como a sociedade, e cocriadores, como as partes interessadas, que seguem suas crenças, normas sociais e éticas, interesses pessoais, regras e regulamentos para determinar o nível de sustentabilidade⁹. Importante destacar que os principais fatores que afetam a atitude e o comportamento geral em relação à natureza não são constantes, mas estão sendo sempre modificados para aumentar o nível de saúde e bem-estar sob contínuas mudanças econômicas, sociais, tecnológicas e ambientais locais e globais¹⁰.

Portanto, para manter níveis mais elevados de saúde e bem-estar e garantir a sustentabilidade contínua, todos os membros do sistema humano-natureza devem desenvolver e implementar os princípios de interação: adaptação; auto-organização; evolução; tomada de decisão racional; terra ideal; uso de recursos; segurança do sistema alimentar; práticas culturais; estilo de vida; e padrões comportamentais que apoiam todas as interações mutuamente benéficas entre os elementos do sistema. Assim, a sustentabilidade não é vista como uma meta fixa, mas como um sistema vivo em constante desenvolvimento e modernização que existe sob condições incertas¹¹.

2. SUSTENTABILIDADE E PRÁTICAS CARDIOVASCULARES

O modelo atual de prestação de serviços em saúde tem uma pegada de carbono – indicador ambiental que mede a quantidade de gases de efeito estufa (GEE) emitidos – substancial que contribui para o impacto climático. Fontes comuns e de grandes emissões incluem energia para iluminação; aquecimento; resfriamento e operação de dispositivos médicos; transporte e consumo de alimentos de pacientes e funcionários; e aquisição e desperdício de suprimentos médicos, dispositivos e produtos farmacêuticos¹².

Os laboratórios de cateterismo cardíaco, em particular, produzem uma quantidade significativa de equipamentos de uso único, incluindo cateteres, luvas, cortinas, aventais, entre outros, além da alta utilização de energia. Com mais de 1 milhão de procedimentos estimados de cateterismo anualmente, somente nos Estados Unidos, a pegada de carbono aumenta. As salas de cirurgia cardiovascular também têm alta utilização de energia, por conta da ventilação, iluminação e dispositivos médicos, além do uso de anestésicos, com alto potencial de aquecimento do efeito estufa, contribuindo para uma emissão significativa de carbono¹³.

Dispositivos como stents, marcapassos e desfibriladores cardioversores implantáveis também geram impactos ambientais de

matérias-primas de metal e plástico, processos de fabricação e transporte. Com o uso crescente de dispositivos descartáveis de uso único, o desperdício gerado em laboratórios de cateterismo cardíaco e salas de cirurgia aumentou. A imagem cardíaca também pode ter impacto significativo no meio ambiente, dado o uso de energia, radiação e material de contraste. Além da prestação de cuidados, a ampla gama de produtos farmacêuticos usados em cuidados cardiovasculares tem uma pegada de carbono importante, devido à extração de matéria-prima, produção, embalagem e transporte¹³.

3. ABORDAGEM SISTÊMICA PARA CRIAR PRÁTICAS CARDIOVASCULARES SUSTENTÁVEIS

A transição para modelos sustentáveis de cuidados cardiovasculares requer uma grande reorientação da interconexão entre saúde, meio ambiente e sociedade. Uma perspectiva de pensamento sistêmico facilita a compreensão da dinâmica complexa e dos ciclos de feedback que contribuem para a sustentabilidade e a estreita interdependência de múltiplos sistemas da escala micro à macro (planetária). Ferramentas específicas como modelagem de dinâmica de sistemas, diagramas de ciclo causal e avaliações de impacto na saúde permitem a realização de sinergias e a prevenção de consequências não intencionais¹⁴.

A reorganização das práticas de saúde exige ampliar a extensão em que as práticas cardiovasculares estão inseridas, o que envolve fornecedores, serviços sociais, agências de saúde pública e comunidades. A adoção de medidas de sustentabilidade deve, portanto, considerar e contabilizar como as decisões se propagam pelo sistema mais amplo. Essas decisões podem, às vezes, parecer desafiadoras e inatingíveis. No entanto, mesmo ações simples podem ter impacto por meio de ações em vários sistemas, as chamadas ações de dupla função ou tripla função¹⁵.

Por exemplo, reduzir a utilização de dispositivos de uso único não apenas diminui o desperdício e a poluição, mas também impacta o custo, as despesas com saúde e altera sua demanda. Reduzir o desperdício de alimentos e plásticos de uso único em refeitórios de hospitais pode impactar as emissões de carbono e a poluição, além de reduzir custos. Mudar para dietas baseadas em vegetais em hospitais não só diminui as emissões de carbono, mas também melhora a saúde. Há uma necessidade de ação imediata para promover abordagens inovadoras de sistemas alimentares que promovam a saúde cardiovascular e sejam sustentáveis¹⁵.

Prevenir admissões cardiovasculares, por meio de melhor gestão da saúde populacional, pode ajudar a reduzir a utilização e o custo intensivos de saúde. Evitar ou usar testes e diagnósticos de laboratório de baixo carbono pode ajudar a melhorar a sustentabilidade, sem comprometer o cuidado. As abordagens de sistemas também consideram como um hospital pode desempenhar um papel no tratamento de determinantes sociais na

comunidade, como educação, moradia e jardins comunitários, para prevenir doenças crônicas e utilização de recursos a jusante¹⁵.

Um comitê de sustentabilidade organizacional pode alinhar esforços e promover responsabilidade compartilhada. A estrutura do modelo de economia circular, conhecida como os 4 Rs (reduzir, reutilizar, reciclar e recuperar), que, posteriormente, evoluiu para 9 Rs –recusar, repensar, reduzir, reutilizar, reparar, reformar, remanufaturar, reaproveitar, reciclar e recuperar –, hoje é altamente necessária. Uma mudança para um modelo de economia circular não é trivial e exige uma transformação nas práticas de design, produção, consumo, uso, desperdício e reutilização, além da mudança das indústrias focadas em reciclagem, remanufatura e economias de escala¹⁶.

Na prática clínica individual, comportamentos sustentáveis correspondem a considerar os impactos climáticos e ambientais dos testes diagnósticos, tratamentos, dispositivos e medicamentos solicitados. Os clínicos também podem ajudar os pacientes a entender como as mudanças no estilo de vida previnem a progressão de DCV e reduzem a utilização de cuidados de saúde. Por exemplo, a telemedicina pode oferecer uma oportunidade de reduzir ainda mais as emissões de cuidados de saúde¹⁷.

Entender a pegada de carbono dos exames de imagem pode ajudar a tomada de decisões ecologicamente corretas que otimizam a saúde do paciente e a saúde ambiental. Nos laboratórios de cateterismo, por exemplo, o uso de dispositivos e kits personalizados pode ter um impacto significativo. Reduzir o uso de pacotes personalizados descartáveis e optar por componentes individuais realmente necessários, além de reutilizar alguns suprimentos, como aventais, pode ter uma redução significativa na pegada de carbono durante esse procedimento⁸.

4. SUSTENTABILIDADE E IMAGEM CARDIOVASCULAR

As perturbações climáticas estão associadas ao aumento do uso dos cuidados de saúde, incluindo visitas ao departamento de emergência e internamentos hospitalares. Com isso, a prestação de cuidados de saúde também gera emissões substanciais de gás de efeito estufa (GEE). Na imagiologia médica, isto está relacionado com a energia necessária para fabricar, transportar e alimentar equipamentos e materiais¹⁷. As emissões de GEE variam de acordo com modalidade de imagiologia, sendo mais elevadas para a ressonância magnética (RM), tomografia computadorizada (TC), SPECT e PET, e mais baixas para a US e a radiografia¹⁸.

4.1 Emissões médias de gases de efeito estufa por teste de imagem

As estimativas de emissões médias equivalentes de CO₂ (CO₂e) para a fase de produção e utilização são de 77-243 kg por procedimento intervencionista, equivalente a¹⁹:

- 317-1002 km percorridos por um veículo médio movido a gasolina;

- 54-67 kg por PET, equivalente a 222-276 km percorridos por um veículo médio movido a gasolina;
- 17,5-19,7 kg por RM, equivalente a 72-81 km percorridos por um veículo médio movido a gasolina;
- 11,6-14,4 kg por SPECT, equivalente a 47-59 km percorridos por um veículo médio movido a gasolina;
- 6,6-9,2 kg por CT, equivalente a 27-38 km, percorridos por um veículo médio movido a gasolina;
- 0,5-1,2 kg por US, equivalente a 2-5 km, percorridos por um veículo médio movido a gasolina; e
- 0,5-0,8 kg por radiografia, equivalente a 2-3,5 km, percorridos por um veículo médio movido a gasolina.

Para cada modalidade, o ponto médio de cada intervalo estimado foi plotado. As estimativas para SPECT e PET são baseadas em 2000–2500 estudos/ ano ao longo de 10 anos de uso¹⁹.

A estrutura do tripé da sustentabilidade, integrando impactos econômicos, sociais e ambientais, pode ser aplicada em imagens cardiovasculares para redefinir qualidade e valor²⁰. O impacto ambiental deve ser um fator considerado ao selecionar um teste de imagem cardíaca apropriado, juntamente com outras variáveis, como disponibilidade, custo e exposição à radiação. Testes de imagem com menores emissões de GEE e impacto ambiental podem ser priorizados quando mais de um teste for apropriado para responder a uma questão clínica²¹. Nesse caso, o dever principal dos médicos é promover a saúde e o bem-estar de pacientes individuais e, portanto, a imagem cardíaca nunca deve ser indevidamente retida, devido a preocupações com a sustentabilidade²².

O conceito de tripé pode ser aplicado em imagens cardiovasculares. Isso expande o conceito de assistência médica baseada em valor, definido como o resultado do paciente sobre os custos²³. O valor sustentável otimiza os resultados de saúde para pacientes e populações individuais, ao mesmo tempo em que minimiza os custos ambientais, sociais e financeiros²⁴.

Um índice teórico de sustentabilidade de imagem pode ser considerado como o resultado de saúde – por exemplo, precisão diagnóstica ou valor prognóstico – dividido pela soma do impacto ambiental, correspondente a²⁴:

- emissões de gases de efeito estufa (CO₂ equivalente) e resíduos;
- impacto social, que são os determinantes sociais da saúde, incluindo discriminação, equidade em saúde e inclusão social; e
- custos financeiros, referente ao custo em dólares do teste de imagem.

Estratégias para reduzir as emissões de GEE relacionadas à imagem cardiovascular, em pacientes adultos e pediátricos, incluem otimizar a demanda por assistência médica e imagem médica, adequar a oferta à

demanda e reduzir as emissões de GEE do fornecimento de imagem cardiovascular²⁵. Até o momento, a maioria das iniciativas de sustentabilidade em radiologia se concentrou em estratégias de mitigação para reduzir as emissões de GEE da entrega de imagem²⁶. A imagem cardiovascular também pode ser aproveitada para promover a saúde cardiovascular, prevenir doenças graves e reduzir as emissões gerais de GEE relacionadas à assistência médica²⁷.

Por exemplo, a TC de cálcio da artéria coronária pode ser usada para identificar pacientes com doença arterial coronária subclínica que podem se beneficiar da terapia com estatina, evitando um futuro evento cardiovascular adverso que exigiria cuidados mais caros e intensivos em energia. Integrar critérios de uso apropriados e ferramentas de suporte à decisão em registros eletrônicos de saúde pode reduzir a imagem cardiovascular de baixo valor, adequando assim a oferta à demanda. Otimizar os cronogramas de imagem minimiza o tempo ocioso do scanner, evitando o excesso de capacidade²⁷.

As estratégias abrangentes para reduzir as emissões de GEE relacionadas com a imagiologia médica visam²⁵:

- Otimizar a procura de serviços de saúde, por meio da abordagem dos determinantes sociais da saúde, da promoção da saúde cardiovascular e da prevenção de doenças;
- Adequar da oferta à procura, assegurando a adequação dos cuidados e evitando cuidados com recursos insuficientes; e
- Reduzir as emissões provenientes do fornecimento de imagiologia médica, com a implementação de princípios de economia circular nas cadeias de abastecimento e a diminuição do consumo de energia para equipamentos de imagiologia.

5. OPORTUNIDADES E AÇÕES PARA INTEGRAR A SUSTENTABILIDADE NA PRÁTICA DE IMAGENS CARDIOVASCULARES

5.1 Ressonância magnética cardíaca

As oportunidades para melhorar a sustentabilidade ambiental na ressonância magnética cardíaca (RMC) incluem a redução da energia necessária para produzir e alimentar unidades de RM, a minimização dos requisitos de hélio para resfriamento e a diminuição da contaminação de corpos d'água ambientais por agentes de contraste à base de gadolínio (GBCA).

5.1.1 Reduzir o tempo de varredura para reduzir o uso de energia

A energia da fase de uso para RM é tipicamente proporcional ao comprimento da varredura. Como a maioria dos pacientes foi submetida a ecocardiografia antes da RMC, protocolos abreviados, focados apenas em questões clínicas pendentes, reduzem as emissões de GEE por varredura de RMC, ao mesmo tempo em que agregam valor clínico. As estratégias incluem protocolos de adaptação para remover sequências redundantes ou

desnecessárias; aquisição de imagem mais rápida, incluindo técnicas completas, como impressão digital de RMC; ferramentas de inteligência artificial (IA), para reduzir ruído e reconstruir imagens aceleradas; e planejamento automatizado de planos cardíacos para agilizar a aquisição^{26,28}.

Algumas sequências, como a sequência de precessão livre em estado estacionário cine, podem ser realizadas durante a espera para adquirir imagens de realce tardio de gadolínio (LGE), após a injeção de material de contraste, levando a uma economia de energia e emissão de GEE de 19%. Para pacientes pediátricos, protocolos de RMC de respiração livre rápida, com os pais na sala ou capacidade de assistir a um filme, reduzem a necessidade de anestesia geral. Os gases anestésicos inalados são GEE, com potencial de aquecimento global centenas de vezes superior ao do CO₂. Portanto, minimizar ou evitar o seu uso reduz as emissões de GEE²⁹.

5.1.2 Redução do desperdício de energia no estado ocioso da RM

Os scanners de RM requerem energia quase constante, devido à operação contínua do sistema de resfriamento e, portanto, nunca são totalmente desligados. No entanto, seu consumo de energia depende do estado do scanner. Quando o scanner está ligado, mas não está sendo usado ativamente, o sistema fica em um estado ocioso, o que desperdiça energia³⁰.

As estratégias para reduzir a energia em estados não produtivos incluem desligar as unidades de RM durante a noite e nos fins de semana se não estiverem em uso, levando a uma economia de energia de 25% a 33%. Outras opções específicas do fornecedor para reduzir o desperdício de energia incluem modos de menor potência, que desligam o amplificador de gradiente, quando a mesa está na posição inicial, ou o scanner está inativo por um período definido³⁰.

5.1.3 Expansão das aplicações de RMC de baixa intensidade de campo

A RM de campo baixo utiliza menos energia e, a princípio, gera menos emissões de GEE em comparação com a RM de maior intensidade de campo. A análise do ciclo de vida futuro seria útil para avaliar o impacto ambiental relativo da compra de um novo sistema de baixa intensidade de campo, em comparação com um sistema de campo mais alto reformado. Os sistemas de campo mais baixo normalmente demandam menos hélio, exigem menos material para blindagem de sala e reforço de piso e utilizam menos fio supercondutor, resultando em quantidades menores de elementos raros ou economicamente voláteis, como cobre, nióbio e titânio. Os metais compostos, usados para fio supercondutor, também são difíceis de reciclar, devido à estrutura híbrida heterogênea³¹.

Embora a relação sinal-ruído seja proporcional à intensidade do campo, a escolha apropriada da sequência de pulso e dos parâmetros de imagem, bem como métodos avançados de imagem e redução de ruído, podem compensar a menor relação sinal-ruído. Isso é relevante para a RMC, dada a multiplicidade de técnicas que se baseiam na leitura de precessão

livre, em estado estacionário balanceado, incluindo cine, perfusão, LGE e mapas paramétricos³². Além do custo menor, os sistemas de baixa intensidade de campo geralmente têm um tamanho mais compacto e um furo maior, o que pode melhorar o conforto do paciente e a acessibilidade para monitoramento³³.

Vantagens adicionais incluem maior homogeneidade de campo; T1 mais curto; taxa de absorção específica reduzida, permitindo ângulos de inclinação maiores; menos artefatos; e aquecimento reduzido do dispositivo. Essas vantagens podem ser aproveitadas para expandir as aplicações de RMC, a exemplo de procedimentos guiados por RM, como ablação e radioterapia, e aumentar o acesso à RMC para a crescente população de pacientes com dispositivos cardíacos implantados³⁷.

5.1.4 Diminuição da dependência de recursos finitos

O hélio é um recurso finito, com reservas globais limitadas. A maioria das unidades modernas de RM usa ímãs supercondutores, que requerem resfriamento a temperaturas ultrabaixas, obtidas com hélio, que tem um ponto de ebulição extremamente baixo de 4,2 K. Uma unidade típica de RM opera com 1700–2000 L de hélio líquido e usa até 10 000 L ao longo de sua vida útil, devido às perdas constantes de hélio que exigem reposição²⁶.

As estratégias para conservar e reduzir a dependência do hélio na RM incluem a recaptura e a reciclagem – incluindo unidades de RM com ebulição zero, eliminando a necessidade de recarga de hélio durante a vida útil do sistema – e a implementação de ímãs totalmente selados e resfriados por condução, que requerem menos de 10 L de hélio³⁴.

5.1.5 Redução de resíduos de GBCA e contaminação de corpos d'água

Frequentemente, os agentes de contraste à base de gadolínio (GBCA) são administrados intravenosamente durante a RMC, para melhorar o contraste da imagem, com aplicações incluindo angiografia por RM, LGE e mapas T1 pós-contraste para cálculo do volume extracelular do miocárdio. Mais de 98% da dose de GBCA injetada é eliminada em 24 horas e passada para águas residuais pela urina do paciente. O tratamento convencional de resíduos não remove os GBCAs, e há preocupação quanto aos potenciais impactos ambientais e ecológicos a jusante da contaminação do corpo d'água²⁶.

As estratégias para reduzir a contaminação e o desperdício de GBCA incluem a otimização de técnicas e protocolos de RMC sem contraste, aumento de IA de imagens de baixa dose, e imagens sintéticas aprimoradas por contraste geradas por IA, incluindo imagens virtuais semelhantes a LGE. Os benefícios potenciais das aplicações de IA em imagens cardiovasculares devem ser equilibrados por emissões massivas de energia e GEE associadas ao desenvolvimento, implantação e armazenamento de dados de IA³⁵.

5.2 TC Cardíaca

Os impactos ambientais da TC cardíaca incluem a fabricação, embalagem e transporte de unidades de TC, além de materiais específicos – incluindo controle eletrocardiográfico, medicamentos para controle da frequência cardíaca e vasodilatação coronária –, da energia necessária para alimentar as unidades de TC e do material de contraste iodado (ICM).

5.2.1 Desligar os tomógrafos quando não estiverem em uso

Ao contrário das unidades de RM, as unidades de TC não precisam estar sempre ligadas e podem ser totalmente desligadas quando não estiverem em uso. Desligar as unidades de TC ou colocá-las em modos de menor consumo de energia pode reduzir as emissões gerais de GEE em 40%–80%. Os tempos de inicialização do scanner de TC variam dependendo da unidade. Por isso, a colaboração com fornecedores e tecnólogos pode otimizar os processos automatizados para iniciar o scanner e garantir a qualidade para promover evitar interrupções no fluxo de trabalho³⁶.

Outras soluções específicas do fornecedor podem ser implementadas, incluindo recursos para interromper a rotação do gantry durante intervalos de varredura ou modos automatizados de baixo consumo de energia durante períodos ociosos. Os benefícios dessas ações incluem economias substanciais de custos, ao evitar o uso desnecessário de eletricidade³⁶.

5.2.2 Eliminação de fases desnecessárias

A energia da fase de uso na TC se correlaciona com a exposição à radiação. Portanto, eliminar fases desnecessárias na TC cardíaca reduz o uso de energia, as emissões de GEE e a dose de radiação. Os benefícios dos protocolos abreviados correspondem à capacidade de reduzir a duração do slot de reserva e a energia necessária para o armazenamento de dados de imagem³⁷.

5.2.3 Programas de reciclagem e sistemas de administração de material de contraste

O ICM é essencial para a angiografia cardíaca por TC. Porém, o iodo é um recurso finito, e há impactos ambientais associados à sua produção, embalagem, injeção e ao seu transporte. Além disso, o ICM é difícil de filtrar, com potencial contaminação do corpo d'água, semelhante aos GBCAs. As estratégias para reduzir o impacto ambiental do ICM se referem à participação em programas de reciclagem de material de contraste; troca de sistemas de administração de material de contraste de paciente único para multipaciente (pacote de imagens a granel); e a evitar a administração de material de contraste, se a TC sem contraste for adequada³⁸.

5.2.4 Avaliação do impacto ambiental do detector de contagem de fótons

O detector de contagem de fótons CT tem maior resolução espacial e de contraste de tecidos moles em comparação com o detector de integração de energia CT, além do potencial de melhorar a detecção da composição da placa e estenose intra-stent. Também pode melhorar a sustentabilidade ambiental, gerando imagens virtuais sem contraste para quantificação de cálcio, reduzindo o número total de fases adquiridas ou o volume de ICM necessário para aplicações de CT cardíaca. Mas, os atuais scanners de CT com detector de contagem de fótons não podem ser desligados, pois o sistema de detector integrado requer mais de 12 horas para calibração adequada. Por isso, estudos adicionais são necessários para determinar se esses benefícios potenciais superam o desperdício de energia improdutivo³⁹.

5.3 Ecocardiografia

A US utiliza menos energia comparação com a TC e a RM e pode ser priorizada para imagens cardíacas iniciais quando apropriado. Os impactos ambientais da ecocardiografia incluem emissões de GEE na fase de produção e uso e agentes que aumentam a US¹⁸.

5.3.1 Redução do impacto ambiental dos agentes que elevam os níveis de US

Agentes de realce de US são usados na ecocardiografia para melhorar a qualidade da imagem, incluindo definição aprimorada da borda endocárdica do pool sanguíneo, detecção de trombos e massas cardíacas e avaliação da perfusão miocárdica. Todos apresentam microbolhas de gás, estabilizadas por uma concha composta de albumina ou lipídios. Atualmente, existem quatro agentes de realce de US disponíveis, três dos quais são usados para imagens cardiovasculares. Eles contêm gases fluorados com potenciais de aquecimento global milhares de vezes maiores que o CO₂ e tempo de vida com persistência na atmosfera por milhares de anos⁴⁰.

Porém, as doses administradas são relativamente pequenas. O benefício diagnóstico potencial, o custo, o risco de uma reação adversa e o impacto ambiental devem ser considerados ao avaliar o uso potencial. As estratégias para reduzir seu impacto ambiental incluem o envolvimento com parceiros da indústria, para implementar sistemas para recuperar gases fluorados durante a produção, reduzir a dose administrada e desenvolver novos agentes com menor potencial de aquecimento global⁴⁰.

5.4 Imagem nuclear cardíaca

As considerações ambientais do SPECT e PET cardíacos incluem a energia necessária para fabricar e alimentar equipamentos de imagem, a cadeia de suprimentos radiofarmacêuticos e resíduos radioativos.

5.4.1 Melhora da aquisição de radiofármacos

A maioria dos estudos SPECT cardíacos são realizados com radiofármacos baseados em tecnécio-99m, que têm uma meia-vida relativamente curta de 6 horas, o que torna a distribuição desafiadora. A maior parte do suprimento mundial é derivada da fissão do urânio-235, em reatores de pesquisa dedicados a produzir o radioisótopo original molibdênio-99, que é transportado para diferentes instalações e incorporado em geradores.

À medida que o molibdênio-99 cai para formar tecnécio-99m, o tecnécio-99m pode ser eluído do gerador e complexado com moléculas de interesse para formar radiofármacos. As etapas finais de eluição e complexação podem ser realizadas no local em instalações de imagem ou em radiofarmácias regionais, com distribuição subsequente aos usuários finais. A complexidade da cadeia de suprimentos, envolvendo múltiplas jurisdições e partes interessadas, tornou a pegada ambiental de uma única dose de radiofármaco difícil de quantificar⁴¹.

O PET cardíaco utiliza com mais frequência o cloreto de rubídio-82 ou flúor-18 fluorodeoxiglicose (FDG). A produção de rubídio-82 e flúor-18 envolve um acelerador de partículas, como um ciclotron, que consome grandes quantidades de eletricidade para operar. Devido à sua curta meia-vida de 75 segundos, o rubídio-82 é fornecido aos usuários finais em um gerador, contendo seu isótopo original, estrôncio-82, produzido pelo bombardeio de prótons de rubídio-82 em um ciclotron. Os radiofármacos flúor-18, como o FDG, com meia-vida de 110 minutos, são normalmente produzidos no local com um ciclotron médico ou em instalações de produção regionais⁴².

Avaliações específicas são necessárias para determinar a estratégia ideal para aquisição de radiofármacos, levando em consideração padrões de práticas locais e geografia. As economias de escala da preparação industrial fora do local precisam ser ponderadas em relação aos custos ambientais da decomposição nuclear incorridos durante o transporte^{41,42}.

5.4.2 Redução de resíduos radioativos

Para SPECT, a produção de molibdênio-99 através da fissão de alvos contendo urânio-235 produz quantidades consideráveis de resíduos radioativos, que podem representar um risco à saúde humana e ao meio ambiente se não forem gerenciados adequadamente. Uma estratégia de gerenciamento de resíduos deve ser projetada prospectivamente, evitando a prática de acumular resíduos para tratamento futuro⁴¹.

As ações incluem minimizar a produção de resíduos, evitar contaminação cruzada entre fluxos de resíduos – o que pode levar à produção de resíduos secundários – e reciclar urânio não fissionado. Uma vantagem dos radiofármacos PET de vida mais curta é que quantidades menores de resíduos radioativos são produzidas, pois as reações de partículas carregadas induzidas em ciclotrons produzem menos

radionuclídeos indesejados do que as reações de fissão realizadas em reatores⁴¹.

5.4.3 Otimização de protocolos para reduzir o impacto ambiental dos radiofármacos

Estratégias para reduzir a exposição à radiação de pacientes e equipe médica também podem ser aplicadas para diminuir os impactos ambientais de radiofármacos, pois a contenção de suas doses reduz o impacto ambiental da aquisição, produção e resíduos radioativos. O princípio ALARA (tão baixo quanto possível) deve ser aplicado e as intervenções correspondem a reduções de dose baseadas em peso e imagens de estresse para imagens de perfusão miocárdica (IPM), em configurações apropriadas⁴².

Fatores específicos do paciente também devem ser considerados, devido às compensações. Por exemplo, um protocolo de repouso-estresse SPECT MPI de 2 dias – onde o repouso e a imagem de estresse são realizados em dias diferentes – resulta em maiores emissões de GEE relacionadas ao transporte, mas menor dose. Por outro lado, um protocolo de repouso-estresse de 1 dia – onde o repouso e a imagem de estresse são realizados no mesmo dia – resulta em menores emissões relacionadas ao transporte, mas normalmente requer uma dose de traçador três a quatro vezes maior para a segunda porção de estresse. Devido à curta meia-vida do rubídio-82 (75 segundos), o repouso e o estresse PET MPI podem ser realizados no mesmo dia com a mesma dose⁴².

6. IMAGEM E PROCEDIMENTOS CARDIOVASCULARES INVASIVOS

As fontes de emissões de GEE na cardiologia e radiologia intervencionistas estão alinhadas com as das especialidades cirúrgicas⁴³. Uma avaliação do ciclo de vida de um departamento de radiologia intervencionista hospitalar, que realiza procedimentos vasculares e não vasculares, descobriu que foi emitido cerca de 23.500 kg de CO₂e ao longo de 5 dias, com a maior proporção de emissões relacionadas com o sistema de controle climático (49%) e com a utilização de materiais descartáveis de utilização única, como toalhetes, fórceps, cateteres e stents (41%)⁴⁴. Em uma auditoria ambiental da ablação dirigida por cateter de fibrilação auricular, a maioria das emissões de GEE (88%) surgiu da extração de matéria-prima e da produção de materiais, enquanto o transporte e a utilização de materiais foram responsáveis por 11% e 1% das emissões, respectivamente⁴⁵.

6.1 Redução de energia para aquecimento e resfriamento

Os departamentos podem instalar sensores de ocupação em suítes de cateterismo cardíaco e radiologia intervencionista e permitir que os parâmetros de temperatura, umidade e troca de ar oscilem quando as salas não estiverem em uso. Quando implementada na sala de cirurgia, essa abordagem demonstrou reduzir o consumo de energia em um terço a metade, com um benefício de menor custo. Outras estratégias incluem a instalação

de iluminação por LED e a implementação de protocolos para desligar estações de anestesia e equipamentos eletrônicos após o expediente^{46,47}.

6.2 Redução de suprimentos de uso único e resíduos

Os departamentos devem fazer a transição de instrumentos descartáveis para aqueles que podem ser reprocessados e reutilizados com segurança. A mudança para suprimentos reutilizáveis pode reduzir as emissões em 50%–66%, em comparação com o uso de suprimentos descartáveis, sendo especialmente impactante em áreas onde a eletricidade é gerada a partir de fontes renováveis. Os benefícios do reprocessamento de dispositivos incluem economia de custos e redução do risco de interrupções na cadeia de suprimentos que impactam o atendimento ao paciente⁴⁸.

Embora cateteres, fios, bainhas e alguns outros equipamentos usados para angiografia por cateter não possam ser reutilizados, há oportunidades para reduzir o desperdício e o consumo de suprimentos desnecessários. Isso inclui seleção criteriosa e revisão de conteúdos em pacotes de equipamentos cirúrgicos e intervencionistas para remover itens redundantes ou desnecessários e implementação de protocolos, de modo que os suprimentos sejam abertos somente quando forem necessários. Outras opções para reduzir o desperdício incluem programas de recompra com a indústria para evitar o desperdício de suprimentos não utilizados⁴⁹.

As embalagens representam 55% do peso total dos suprimentos de radiologia intervencionista. As emissões de GEE associadas à fabricação, transporte e descarte de embalagens podem ser maiores do que as emissões do próprio conteúdo da embalagem. As estratégias para reduzir o impacto ambiental dos resíduos incluem o envolvimento com fornecedores, para diminuir as embalagens, e fluxos de trabalho simplificados, para incentivar a reciclagem e a triagem adequada de resíduos em salas de angiografia⁴⁹.

7. DESAFIOS DA SUSTENTABILIDADE

Os custos iniciais para migrar para uma assistência médica sustentável são consideráveis, com pouca disposição para assumir custos mais altos e problemas de descarbonização. A eliminação gradual de combustíveis fósseis para energia renovável para alimentar organizações de assistência médica contribui com a redução da poluição atmosférica e tem impacto imediato e mensurável na saúde, que já demonstrou superar os custos iniciais de investimento¹⁰.

Também foi considerado que soluções tecnológicas e incentivos de mercado podem estimular inovações para mudar as emissões de carbono. Nesse sentido, regulamentações governamentais e exigências de organizações e sociedades, para cumprir com metas de carbono ou correr o risco de serem multadas, podem ajudar as organizações de assistência médica na transição para sistemas de saúde de baixo carbono. Os padrões de sustentabilidade não podem mais ser opcionais para atender às metas climáticas e precisam de supervisão regulatória¹⁰.

REFERÊNCIAS

1. Brundtland GH. Our common future—Call for action. *Environ Conserv.* 1987;14(4):291-4.
2. Ives CD, Freeth R, Fischer J. Inside-out sustainability: the neglect of inner worlds. *Ambio.* 2020;49(1):208-17.
3. Mostepaniuk A, Nasr E, Awwad RI, Hamdan S, Aljuhmani HY. Managing a relationship between corporate social responsibility and sustainability: a systematic review. *Sustainability.* 2022;14(18):11203.
4. National Research Council. Our common journey: a transition toward sustainability. Washington, DC: National Academies Press; 1999.
5. Fang X, Zhou B, Tu X, Ma Q, Wu J. What kind of a science is sustainability science? An evidence-based reexamination. *Sustainability.* 2018;10(5):1478.
6. Polimeni JM, Polimeni RI. Jevons' paradox and the myth of technological liberation. *Ecol Complex.* 2006;3(4):344-53.
7. González-Márquez I, Toledo VM. Sustainability science: a paradigm in crisis? *Sustainability.* 2020;12(7):2802.
8. Gibbons LV. Moving beyond sustainability: a regenerative community development framework for co-creating thriving living systems and its application. *J Sustain Dev.* 2020;13(1):20.
9. Munthe C, Fumagalli D, Malmqvist E. Sustainability principle for the ethics of healthcare resource allocation. *J Med Ethics.* 2021;47(2):90-7.
10. Grazhevska N, Mostepaniuk A. Ecological components of corporate social responsibility: theoretical background and practical implementation. *J Environ Manag Tour.* 2020;11(5):1060-6.
11. Gibbons LV, Pearthree G, Cloutier SA, Ehlenz MM. The development, application, and refinement of a regenerative development evaluation tool and indicators. *Ecol Indic.* 2020;108:105698.
12. Iyer Y, Moorthy S, Al-Kindi S, Rajagopalan S. Climate change and healthcare organizations: a call to arms. *Eur Heart J* 2022;43:2435–7.
13. MacNeill AJ, Lillywhite R, Brown CJ. The impact of surgery on global climate: a carbon footprinting study of operating theatres in three health systems. *Lancet Planet Health* 2017;1:e381–8.

14. Pérez-Pérez JF, Parra JF, Serrano-García J. A system dynamics model: transition to sustainable processes. *Technol Soc* 2021;65:101579.
15. Anderson CAM, Thorndike AN, Lichtenstein AH, Van Horn L, Kris-Etherton PM, Foraker R, et al. Innovation to create a healthy and sustainable food system: a science advisory from the American Heart Association. *Circulation* 2019;139:e1025–32.
16. Khaw-ngern K, Peuchthonglang P, Klomkul L, Khaw-ngern C. The 9Rs strategies for the circular economy 3.0. *Psychol Educ J* 2021;58:1440–6.
17. Hanneman K, Araujo-Filho JAB, Nomura CH, Jakubisin J, Moy L. Climate change and sustainability. *Radiology* 2023;307(4):e230903.
18. Hanneman K, McKee H, Nguyen ET, Panet H, Kielar A. Greenhouse gas emissions by diagnostic imaging modality in a hospital-based radiology department. *Can Assoc Radiol J* 2024.
19. Chua ALB, Amin R, Zhang J, Thiel CL, Gross JS. The environmental impact of interventional radiology: an evaluation of greenhouse gas emissions from an Academic Interventional Radiology Practice. *J Vasc Interv Radiol* 2021;32(6):907–915.e3.
20. Mortimer F, Isherwood J, Wilkinson A, Vaux E. Sustainability in quality improvement: redefining value. *Future Healthc J* 2018;5(2):88–93.
21. Alshqaqeeq F, McGuire C, Overcash M, Ali K, Twomey J. Choosing radiology imaging modalities to meet patient needs with lower environmental impact. *Resour Conserv Recycling* 2020;155:104657.
22. Merkle EM, Bamberg F, Vosschenrich J. The impact of modern imaging techniques on carbon footprints: relevance and outlook. *Eur Urol Focus* 2023;9(6):891–893.
23. European Society of Radiology (ESR). ESR concept paper on value-based radiology. *Insights Imaging* 2017;8(5):447–454.
24. Picano E. Economic, ethical, and environmental sustainability of cardiac imaging. *Eur Heart J* 2023;44(45):4748–4751.
25. MacNeill AJ, McGain F, Sherman JD. Planetary health care: a framework for sustainable health systems. *Lancet Planet Health* 2021;5(2):e66–e68.

26. Chaban YV, Vosshenrich J, McKee H, et al. Environmental sustainability and MRI: challenges, opportunities, and a call for action. *J Magn Reson Imaging* 2024;59(4):1149–1167.
27. Dekker HM, Stroomberg GJ, Prokop M. Tackling the increasing contamination of the water supply by iodinated contrast media. *Insights Imaging* 2022;13(1):30.
28. Christodoulou AG, Cruz G, Arami A, et al. The future of cardiovascular magnetic resonance: All-in-one vs. real-time (Part 1). *J Cardiovasc Magn Reson* 2024;26(1):100997.
29. Ibrahim F, Cadour F, Campbell-Washburn AE, et al. Energy and greenhouse gas emission savings associated with implementation of an abbreviated cardiac MRI protocol. *Radiology* 2024;311(1):e240588.
30. Woolen SA, Becker AE, Martin AJ, et al. Ecodesign and operational strategies to reduce the carbon footprint of MRI for energy cost savings. *Radiology* 2023;307(4):e230441.
31. Yang Y, Boom R, Irion B, van Heerden D-J, Kuiper P, de Wit H. Recycling of composite materials. *Chem Eng Process* 2012;51:53–68.
32. Bandettini WP, Shanbhag SM, Mancini C, et al. A comparison of cine CMR imaging at 0.55 T and 1.5 T. *J Cardiovasc Magn Reson* 2020;22(1):37.
33. Vosshenrich J, Breit HC, Bach M, Merkle EM. Economic aspects of low-field magnetic resonance imaging: acquisition, installation, and maintenance costs of 0.55 T systems [in German]. *Radiologe* 2022;62(5):400–404.
34. Campbell-Washburn AE, Varghese J, Nayak KS, Ramasawmy R, Simonetti OP. Cardiac MRI at low field strengths. *J Magn Reson Imaging* 2024;59(2):412–430.
35. Zhang Q, Burrage MK, Lukaschuk E, et al; Hypertrophic Cardiomyopathy Registry (HCMR) Investigators. Toward replacing late gadolinium enhancement with artificial intelligence virtual native enhancement for gadolinium-free cardiovascular magnetic resonance tissue characterization in hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation* 2021;144(8):589–599.
36. Barloese M, Petersen CL. Sustainable health care: a real-world appraisal of a modern imaging department. *Clin Imaging* 2024;105:110025.
37. Schoen JH, Burdette JH, West TG, Geer CP, Lipford M, Sachs JR. Savings in CT net scan energy consumption: assessment using dose report

metrics and comparison with savings in idle state energy consumption. *AJR Am J Roentgenol* 2024;222(1):e2330189.

38. Sengar A, Vijayanandan A. Comprehensive review on iodinated X-ray contrast media: Complete fate, occurrence, and formation of disinfection byproducts. *Sci Total Environ* 2021;769:144846.

39. Higashigaito K, Mergen V, Eberhard M, et al. CT Angiography of the aorta using photon-counting detector CT with reduced contrast media volume. *Radiol Cardiothorac Imaging* 2023;5(1):e220140.

40. Kang H-J, Lee JM, Yoon JH, Lee K, Kim H, Han JK. Contrast-enhanced US with sulfur hexafluoride and perfluorobutane for the diagnosis of hepatocellular carcinoma in individuals with high risk. *Radiology* 2020;297(1):E241.

41. Aisyah PAA, Rachmadetin J. Radioactive fission waste from molybdenum 99 production and proliferation risks. *IOP Conf Ser Earth Environ Sci* 2021;927(1):012041.

42. Ahmadi A, Klein R, Lewin HC, Beanlands RSB, deKemp RA. Rubidium-82 generator yield and efficiency for PET perfusion imaging: Comparison of two clinical systems. *J Nucl Cardiol* 2020;27(5):1728–1738.

43. Alasnag M, Ahmed B, Jones T, et al. Cardiac catheterization laboratory sustainability: what it is and why it matters. *JACC Cardiovasc Interv* 2023;16(16):2034–2039.

44. Chua ALB, Amin R, Zhang J, Thiel CL, Gross JS. The environmental impact of interventional radiology: an evaluation of greenhouse gas emissions from an Academic Interventional Radiology Practice. *J Vasc Interv Radiol* 2021;32(6):907–915.e3.

45. Ditac G, Cottinet P-J, Quyen Le M, et al. Carbon footprint of atrial fibrillation catheter ablation. *Europace* 2023;25(2):331–340.

46. MacNeill AJ, Lillywhite R, Brown CJ. The impact of surgery on global climate: a carbon footprinting study of operating theatres in three health systems. *Lancet Planet Health* 2017;1(9):e381–e388.

47. Wormer BA, Augenstein VA, Carpenter CL, et al. The green operating room: simple changes to reduce cost and our carbon footprint. *Am Surg* 2013;79(7):666–671.

48. Vozzola E, Overcash M, Griffing E. An Environmental analysis of reusable and disposable surgical gowns. *AORN J* 2020;111(3):315–325.
49. Szirt R, Monjur MR, McGovern L, et al. Environmental sustainability in the cardiac catheter laboratory. *Heart Lung Circ* 2023;32(1):11–15.
50. Clements W, Chow J, Corish C, Tang VD, Houlihan C. Assessing the burden of packaging and recyclability of single-use products in interventional radiology. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2020;43(6):910–915.

CAPÍTULO 26

RESSONÂNCIA MAGNÉTICA CARDÍACA E SUAS APLICAÇÕES NAS CARDIOMIOPATIAS

Noemia da Costa

RESUMO

A ressonância magnética cardíaca (RMC) tem emergido como uma ferramenta fundamental na avaliação e diagnóstico de cardiomiopatias. Este método de imagem não invasivo oferece uma visualização detalhada da anatomia e função cardíaca, permitindo a identificação de anomalias estruturais e funcionais que são cruciais para o manejo clínico. A RMC é particularmente valiosa na diferenciação entre diferentes tipos de cardiomiopatias, como a cardiomiopatia hipertrófica, dilatada e restritiva, proporcionando informações sobre a morfologia do ventrículo, a presença de fibrose miocárdica e a função diastólica. Um dos principais benefícios da RMC é sua capacidade de quantificar volumes ventriculares, frações de ejeção e a massa miocárdica, além de permitir a avaliação da perfusão miocárdica e a presença de edema. Essas características são essenciais para a estratificação de risco e o planejamento de intervenções terapêuticas. Além disso, a RMC é especialmente útil em populações específicas, como pacientes com cardiomiopatias hereditárias, onde a avaliação precisa pode guiar decisões sobre triagem familiar e monitoramento. A técnica de mapeamento T1 e T2, disponível na RMC, é uma inovação que permite a detecção precoce de fibrose e inflamação, alterando a abordagem diagnóstica e terapêutica. Estudos têm demonstrado que a RMC não só melhora a precisão diagnóstica, mas também tem implicações prognósticas significativas, ajudando a prever desfechos adversos em pacientes com cardiomiopatias. Em resumo, a ressonância magnética cardíaca desempenha um papel crucial na detecção e avaliação de cardiomiopatias, oferecendo informações que são vitais para o manejo clínico e prognóstico dos pacientes. A sua capacidade de fornecer uma análise abrangente da função e estrutura cardíaca a torna indispensável na prática cardiológica moderna.

Palavras-chave: Ressonância magnética. Cardiomiopatias. Imagem cardíaca. Diagnóstico cardiovascular. Fibrose miocárdica

1. INTRODUÇÃO

As cardiomiopatias (CMP) são um grupo de distúrbios miocárdicos caracterizados por anormalidades estruturais e funcionais do músculo cardíaco, na ausência de doença arterial coronária (DAC), hipertensão, doença valvular e doença cardíaca congênita (DCC). Correspondem a um tópico cada vez mais importante no campo das doenças cardiovasculares (DCV), devido, principalmente, à complexidade de seu diagnóstico e tratamento. As diretrizes da European Society of Cardiology (ESC) sobre cardiomiopatias, publicadas em 2023, comprovam esse fato, pois não se tratam de uma atualização de recomendações anteriores, mas sim de sua primeira edição¹. Os avanços nessa área são resultados do desenvolvimento de duas técnicas em particular: ressonância magnética cardíaca (RMC) e genética².

As técnicas de imagem evoluíram ao longo dos anos, permitindo uma melhor compreensão dessas doenças³. Por isso, uma abordagem de imagem multimodal, incluindo técnicas baseadas em ultrassom, imagens de RMC, tomografia computadorizada (TC), tomografia por emissão de pósitrons (PET) e cintilografia, é recomendada na fase diagnóstica⁴. Entre todas técnicas, a RMC se tornou o padrão ouro para avaliação não invasiva da morfologia cardíaca, função e caracterização do tecido miocárdico⁵.

2. RESSONÂNCIA MAGNÉTICA CARDÍACA

A ressonância magnética cardíaca (RMC) é considerada o padrão ouro para medição da estrutura e função do ventrículo esquerdo (VE) e do ventrículo direito (VD). A cineimagem é usada para cobrir o VE no eixo curto do ápice à base, criando uma estrutura volumétrica tridimensional para análise. Na década de 1990, a cineimagem de gradiente-eco era o padrão, mas essa técnica foi substituída pela cineimagem de precessão livre em estado estacionário, que oferece uma maior relação contraste-ruído entre o miocárdio escuro e o pool sanguíneo brilhante⁶. Vários estudos demonstraram a precisão e a reprodutibilidade da RMC para medir volumes do VE, fração de ejeção (FE) e função regional⁷.

As medições feitas com esse conjunto de dados tridimensionais não requerem suposições geométricas e, portanto, são menos propensas a erros do que métodos bidimensionais, como a ecocardiografia bidimensional, em ventrículos deformados por infarto do miocárdio (IM) ou cardiomiopatias (CMP). A reprodutibilidade entre estudos e exames é alta, permitindo tamanhos de amostra reduzidos em ensaios clínicos de insuficiência cardíaca (IC)⁸. Técnicas, como marcação de tecido miocárdico ou imagem de eco estimulado codificado por deslocamento de cine, permitem uma análise mais detalhada do movimento e deformação miocárdica regional do que a imagem de cine sendo aplicadas a estudos de IM e cardiomiopatia hipertrófica (HCM)^{9,10}.

O realce tardio de gadolínio (LGE) se refere à discriminação de regiões de cicatriz, necrose ou inflamação do tecido normal, pela retenção

prolongada de agentes de contraste à base de gadolínio. Desde meados da década de 1980, os pesquisadores têm se interessado pelo encurtamento de T1 (aumento do realce) em regiões de infarto após a administração de gadolínio¹¹.

No entanto, essas técnicas iniciais de imagem eram limitadas por longos tempos de aquisição, artefatos e contraste insuficiente entre regiões normais e anormais. Com abordagens mais rápidas e a implementação de uma sequência de pulso de recuperação de inversão com o tempo de inversão, definido como miocárdio normal nulo, a diferença de sinal entre segmentos normais e infartados foi aumentada em 500% a 1.000%¹².

Usando essa abordagem, Kim et al¹³ demonstraram que a extensão espacial do LGE visto na RMC refletia de perto a distribuição da necrose dos miócitos no período inicial após o infarto e a da cicatriz colágena em 8 semanas, enquanto em regiões do coração submetidas a lesão reversível, a retenção de contraste não ocorreu¹⁴. O LGE delineia com precisão o infarto, conforme definido pela histologia, em vários pontos de tempo após a lesão, e não é exclusivo da cicatriz do infarto, nem pode demonstrar qualquer causa de fibrose ou infiltração em cardiomiopatias¹⁵.

A imagem ponderada em T2 pode ser usada para demonstrar edema ou lesão do miocárdio. Uma compreensão do curso temporal do edema é essencial para a interpretação precisa da imagem ponderada em T2. Usando um modelo canino de IM, Abdel-Aty et al¹⁶ notaram que o início do edema na RMC se tornou aparente, pela primeira vez, 28 ± 4 min após a oclusão experimental da artéria coronária e bem antes do aparecimento de LGE ou elevação da troponina, significando que a RMC pode visualizar o edema antes do início da lesão miocárdica irreversível.

A análise de microesferas em um modelo canino de reperfusão, após infarto agudo do miocárdio (IAM), sugeriu que a imagem ponderada em T2 realizada 2 dias após o IM pode ser usada para delinear a área em risco¹⁷. O aumento da intensidade do sinal T2 pode ser visto em qualquer causa de lesão miocárdica, como miocardite aguda¹⁸. Abordagens anteriores de imagem ponderada em T2 eram propensas a artefatos. Posteriormente, o mapeamento T2 passou a ser usado com protocolos de RMC para superar essas limitações¹⁹.

O T1 do miocárdio pode ser medido por mapeamento, com uma sequência de recuperação de inversão Look-Locker modificada e versões mais curtas desta abordagem^{20,21}. O T1 nativo ou pré-contraste pode ser medido antes da infusão de contraste e, em seguida, as medidas de T1 pós-contraste podem ser usadas para calcular a fração de volume extracelular no miocárdio. Essas técnicas estão sendo usadas para auxiliar o diagnóstico diferencial de CMPs, pois algumas têm valores de T1 nativo caracteristicamente altos, além de frações de volume extracelular altas. O T1 nativo também é útil em pacientes com doença renal concomitante, pois pacientes com doença renal crônica (DRC) estágio 4 ou 5 não são candidatos

a receber gadolínio, devido a preocupações com fibrose sistêmica nefrogênica²².

3. ESTABELECENDO A ETIOLOGIA DA CARDIOMIOPATIA

O primeiro passo na avaliação do paciente com IC de início recente é avaliar a etiologia subjacente e, mais importante, excluir a doença cardíaca isquêmica (DCI) como uma causa potencialmente reversível. A presença de LGE em uma distribuição coronária pode dar suporte ao diagnóstico de doença arterial coronária (DAC) subjacente, mas sua ausência não a descarta, pois, pacientes com miocárdio hibernante extenso podem não ter LGE²³. No estudo de Soriano et al²³, de 71 pacientes com IC de início recente e disfunção sistólica, a sensibilidade do padrão de infarto de LGE para cardiomiopatia isquêmica – conforme definido pela presença de DAC obstrutiva – foi de 81%, enquanto a especificidade foi de 91%.

Pacientes sem DAC obstrutiva podem ter evidências de LGE em um padrão de infarto, devido à oclusão trombótica de uma artéria não obstruída, embolização ou dissecação coronária espontânea e, portanto, podem ser classificados incorretamente. Este achado foi observado em 13% de 63 pacientes que tiveram o diagnóstico de cardiomiopatia dilatada (CMD), com IC crônica²⁴.

A angiografia coronária por TC, por sua vez, pode ser uma excelente maneira de descartar ou incluir DAC de forma não invasiva no cenário de IC nova ou de início recente, conforme demonstrado em um estudo sobre uma combinação de angiografia coronária por TC e RTG determinada por RMC, como padrão ouro para estabelecer a etiologia subjacente²⁵.

3.1 Cardiomiopatias dilatadas não isquêmicas

A cardiomiopatia dilatada não isquêmica (CMD) é caracterizada pela presença de um ventrículo esquerdo e/ou direito pouco contrátil e frequentemente dilatado, resultante de uma complexa interação entre o background genético individual e o fator ambiental²⁶.

Nesse contexto, a RMC é agora reconhecida como a técnica padrão-ouro para a quantificação de volumes de câmara, massa e fração de ejeção (FE). Além disso, a RMC tem a capacidade de caracterizar o tecido miocárdico e detectar fibrose miocárdica, que tem sido reconhecida como tendo relevância prognóstica em pacientes com CMD, melhorando assim a estratificação de risco e o desfecho dos pacientes. Portanto, é aceito que todas CMDs devem ser submetidas a uma RMC precoce como parte da investigação diagnóstica e prognóstica²⁷.

Estudos histológicos têm apontado que na CMD a fibrose pode ocorrer de duas formas. Uma é a fibrose de substituição irreversível, correspondente à presença de LGE, que retrata áreas de cicatrização miocárdica desenvolvidas como consequência da morte celular²⁸. O LGE pode ser encontrado em cerca de 30 a 40% dos pacientes com CMD, sendo o padrão mais típico na parede média do septo interventricular, mesmo que

também possa ser encontrado um padrão subepicárdico, especialmente na CMD pós-inflamatória²⁹.

Desde o primeiro estudo longitudinal prospectivo, realizado por Assomull et al³⁰, a fibrose da parede média detectada pelo LGE passou a ser considerada um preditor de prognóstico adverso em pacientes com CMD, incluindo mortalidade por todas as causas, hospitalização, morte súbita cardíaca (MSC) e taquicardia cardíaca (TV). Estudos subsequentes confirmaram esses dados, apontando que a presença de cicatriz miocárdica permite identificar um subgrupo de pacientes com maior risco de desfecho adverso, independentemente da FEVE^{29,31}. Dados de uma meta-análise confirmaram que a presença de LGE está significativamente associada ao desfecho arritmico, como MSC, TV sustentada e terapia apropriada com desfibriladores cardioversores implantáveis (CDI). Além disso, a FEVE não foi capaz de prever eventos arritmicos na CMD, enquanto uma associação significativa entre LGE, arritmia ventricular (AV) ou MSC também foi observada em pacientes com FEVE acima de 35%²⁹.

Com base nisso, as diretrizes ESC²⁷, que reduziram a classe de recomendação do CDI para pacientes com CMP não isquêmico e reduziram severamente a FE (ou seja, classe IIA, nível de evidência A), abrangem o uso do LGE como uma ferramenta com valor adicional à FEVE para a identificação dos melhores candidatos ao implante de CDI na prevenção primária. No entanto, nenhum ponto de corte específico foi validado e os pacientes devem ser aconselhados individualmente³¹. Ainda não está claro se a localização do LGE, o padrão de distribuição ou sua extensão podem ter um impacto prognóstico. A RMC também pode ser útil em pacientes que recebem terapia de ressincronização cardíaca (TRC), graças à sua capacidade de orientar a colocação do eletrodo do VE longe do tecido cicatricial²⁸.

A segunda forma de fibrose é intersticial, sendo decorrente do acúmulo de colágeno mesmo na ausência de morte celular. Essa forma de fibrose pode ser detectada e quantificada por tempos de relaxamento T1 miocárdico nativo e VCE, e emergiu como um marcador independente de desfecho ruim²⁹. A RMC pode ser uma ferramenta valiosa também na análise do ventrículo direito, muitas vezes mal visualizada pela ecocardiografia, sendo considerada como uma importante ferramenta na estratificação de risco da CMD³⁰.

Outro parâmetro promissor derivado de RMC é representado pela tensão longitudinal global (GLS) medida pela análise de rastreamento de características, que se correlacionou melhor do que FEVE e BNP com a combinação de morte cardíaca, transplante cardíaco e choque CDI apropriado devido a VT ou fibrilação ventricular (FV), em uma população DCM³¹.

3.2 Cardiomiopatia arritmogênica

A cardiomiopatia arritmogênica (CMA) é uma doença do músculo cardíaco geneticamente determinada, caracterizada por substituição miocárdica fibrogordurosa, clinicamente associada a arritmias ventriculares malignas e MSC³². Embora descrita como uma doença com envolvimento predominante do ventrículo direito (VD), o reconhecimento crescente de variantes fenotípicas biventriculares e dominantes esquerdas levou a ampliar o conceito de cardiomiopatia arritmogênica como uma doença envolvendo os ventrículos direito e esquerdo³³.

A RMC sempre foi considerada uma ferramenta não invasiva para a demonstração de anormalidades morfofuncionais. Nos Escores de Pádua, a RMC ganhou maior importância. Enquanto nos critérios diagnósticos anteriores a presença de anormalidades estruturais do miocárdio só poderia ser detectada por biópsia endomiocárdica, agora é validada a detecção dessas anormalidades também com RMC (LGE). Assim, agora é obrigatória a realização de RMC em pacientes com CMA conhecida ou suspeita³⁴.

As imagens ponderadas em T1, consideradas úteis para identificar infiltração gordurosa, têm sensibilidade e especificidade limitadas devido à baixa resolução e artefatos de volume parcial e podem ser substituídas pela detecção de artefatos de tinta nanquim em imagens cine-SSFP convencionais³⁵. O uso rotineiro de imagens ponderadas em T2, para a representação de edema miocárdico, também não é recomendado, com exceção de caso de dor torácica e liberação de troponina, que são comuns, por exemplo, em pacientes pediátricos e portadores de mutações no gene da desmoplacina³⁶. Em vez disso, é obrigatória a aquisição de imagens LGE que permitam a detecção de áreas de substituição miocárdica fibrogordurosa – reconhecidas como lesões marcantes da CMA – e acrescentem informações valiosas para a estratificação de risco arritmico, particularmente nas formas dominantes à esquerda³⁷.

Nas doenças do VD, a avaliação do LGE pode ser desafiadora e limitada por uma alta variabilidade intra-interobservador. No entanto, quando considerado em conjunto com anormalidades de motilidade da parede, aumenta a precisão da RMC para o diagnóstico de CMA³⁸. Nas doenças arritmogênicas do VE, o LGE é comumente encontrado nas camadas subepicárdicas da parede livre do VE, principalmente na região ínfero-lateral, com ou sem acometimento septal³⁵. A presença de LGE subepicárdico do VE circunferencial na visão de eixo curto (padrão de anel) tem sido relatada em variantes dominantes à esquerda com genótipo específico³⁹.

Como na cardiomiopatia dilatada, a RMC – especificamente da LGE – está no topo dos escores de risco padrão para identificar pacientes de alto risco arritmico, candidatos ao implante de CDI de prevenção primária – quando uma forma dominante do VE está presente, independentemente da quantidade de disfunção sistólica³⁷. As novas técnicas de RMC, como o mapeamento T1 e T2, ainda têm aplicações limitadas em pacientes com CMA. Por outro lado, a RMC de rastreamento de recursos despertou

interesse, dada sua capacidade potencial de detectar o comprometimento segmentar sutil da contração da parede, útil para identificar precocemente pacientes com ACM em fases ocultas da doença, além de membros da família e portadores de genes assintomáticos⁴⁰.

3.3 Miocardite aguda

A miocardite aguda (MA) é uma doença inflamatória do miocárdio com etiologia diferente e apresentação e curso clínico heterogêneos, que dificultam o manejo e a estratificação de risco dos pacientes⁴¹. Seu diagnóstico só pode ser confirmado quando os Critérios Histológicos de Dallas são atendidos, sendo, portanto, necessária biópsia endomiocárdica (EMB). Apesar de ser um exame invasivo com complicações potencialmente fatais, a EMB é indicada em pacientes selecionados com miocardite com instabilidade hemodinâmica não responsiva ao tratamento médico convencional, bem como quando há suspeita de etiologias específicas de miocardite, também em pacientes hemodinamicamente estáveis. A disponibilidade limitada da EMB foi compensada pelo aumento do uso de RMC, que é capaz de caracterizar o tecido miocárdico e identificar áreas de edema miocárdico e fibrose/necrose, permitindo assim um diagnóstico não invasivo de MA⁴².

De acordo com os Critérios de Lake Louise (LLC), o diagnóstico de miocardite poderia ser feito na presença de quaisquer 2 de 3 marcadores de RMC, consistindo em sequências ponderadas em T2, realce precoce do gadolínio e realce tardio do gadolínio (LGE), avaliando edema miocárdico, hiperemia e fibrose/necrose, respectivamente. Os LLC demonstraram ser muito sensíveis no diagnóstico de AM em pacientes com dor torácica, enquanto a sensibilidade foi reduzida naqueles com arritmias ou insuficiência cardíaca⁴³.

O advento do mapeamento paramétrico permitiu superar algumas das limitações das sequências padrão ponderadas em T2 e T1. De fato, cada tecido tem uma faixa característica de valores T1 e T2, que são alterados em caso de aumento do conteúdo de água livre – como na inflamação do miocárdio⁴⁴. Consequentemente, os Critérios de LLC foram atualizados de modo que, para se chegar ao diagnóstico de MA, é agora necessária a presença de um critério T1 – presença de LGE, aumento dos valores de mapeamento T1 nativo ou volume extracelular – e um critério T2, correspondente a hiperintensidade nas sequências ponderadas em T2 ou aumento dos valores de mapeamento T2⁴⁵.

Enquanto o mapeamento T1 e o volume extracelular (VEC) parecem estar alterados tanto na miocardite aguda quanto na crônica, o mapeamento T2 se mostrou melhor correlacionado com a atividade da doença (inflamação), permitindo assim a detecção de MA e sua diferenciação da inflamação crônica com melhor precisão⁴⁶. Embora ainda existam limitações para a aplicabilidade do mapeamento paramétrico (ou seja, a falta de valores de referência universais), a avaliação do mapeamento nativo de T1 e T2

demonstrou causar um aumento na precisão diagnóstica da RMC, portanto, a caracterização avançada do tecido abrangente do mapeamento de T1 e T2 é agora recomendada pelo consenso internacional em todos os pacientes com suspeita de miocardite, sempre que possível⁴⁷.

Além do papel da RMC no diagnóstico de MA, vários estudos investigaram a potencial contribuição da caracterização tecidual pela RMC na estratificação de risco dos pacientes. Embora uma RMC normal se correlacione com um resultado favorável, estudos confirmaram o valor prognóstico negativo do LGE, bem como a correlação entre imagens ponderadas em T2 anormais e pior resultado^{48,49}. A análise de rastreamento de características, graças a uma melhor avaliação da função sistólica e da cinética do VE, já demonstrou ser útil na detecção de MA com fração de ejeção preservada e uma ferramenta promissora na estratificação de risco dos pacientes^{50,51}.

3.4 Cardiomiopatia hipertrófica

A cardiomiopatia hipertrófica (CMH) é uma doença genética caracterizada por hipertrofia inapropriada, fibrose miocárdica e desarranjo difuso, com diversas expressões fenotípicas, curso clínico e prognóstico. A RMC é capaz de fornecer avaliação da massa ventricular, volume da câmara, função cardíaca, padrão e distribuição da hipertrofia e caracterização tecidual sem radiação ionizante, representando assim uma ferramenta essencial para o diagnóstico e avaliação morfológica da CMH^{53,54}.

Também permite a detecção de padrões incomuns de hipertrofia do VE, como distribuição lateral e apical, que nem sempre são facilmente visualizados pela ecocardiografia. Além disso, é uma ferramenta útil para avaliar a extensão e a gravidade da hipertrofia em termos de quantificação de massa e para reconhecer a hipertrofia dos músculos do ventrículo direito e papilar e as anomalias da válvula mitral⁶⁴. Com o tempo, a RMC se tornou um instrumento valioso para detectar marcadores da doença em pacientes com genótipo positivo, mas sem hipertrofia do VE (fenótipo negativo), como criptas miocárdicas, folheto mitral anterior alongado, trabéculas apicais anormais e volumes ventriculares do VE menores⁵⁵.

Ela é útil no diagnóstico diferencial entre CMH sarcomérica e fenocópias ou hipertrofia secundária, mostrando diferenças importantes no padrão e localização da hipertrofia do VE, bem como no padrão e distribuição de LGE e diferentes valores de T1 nativo, sendo considerada uma ferramenta essencial no planejamento pré-operatório em pacientes submetidos à cirurgia de redução septal^{56,57}.

Áreas de LGE miocárdica, representando fibrose de substituição, são um achado comum nesta doença, expressas em até 80% da população de CMH, de modo que apenas a análise quantitativa é um marcador de prognóstico desfavorável, em termos de disfunção sistólica progressiva e arritmias malignas⁵⁷. Um limiar LGE de 10-15% da massa do VE provou ser um possível ponto de corte para identificar pacientes com alto risco de MSC,

mesmo na ausência de outros fatores de risco importantes, que podem ser beneficiados com a terapia de prevenção primária⁵⁸.

A presença de LGE foi listada entre os critérios a serem considerados na seleção de pacientes com CDI nas diretrizes de CMH da AHA/ACC. Além disso, foi demonstrado que a alta intensidade de sinal em imagens ponderadas em T2 prediz eventos arrítmicos no cenário de CMH. Embora a área de baixo VEC tenha sido descrita em áreas remotas da hipertrofia, o VEC geralmente é elevado nas áreas hipertrofiadas, tanto em pacientes com CMH quanto em portadores da doença com fenótipo negativo⁵⁸.

A RMC por tensor de difusão (DT), visualizando a microestrutura das fibras miocárdicas, é uma sequência inovadora com potencial para representar o desarranjo miocárdico. Esta técnica, apesar de sua complexidade e disponibilidade limitada, tem o potencial de fornecer mais informações histopatológicas no estudo da CMH e oferecer marcadores adicionais de risco arritmico na doença⁵⁹. Além disso, análises avançadas da técnica padrão podem ter impacto clínico no futuro: um CMR Virtual Native Enhancement (VNE) pode ser gerado a partir de imagens de mapeamento cine e T1 nativo usando inteligência artificial, se assemelhando ao LGE convencional sem administração de contraste⁶⁰.

A heterogeneidade da cicatriz, expressa como mapa de dispersão do LGE, pode ser um marcador melhor de mau prognóstico do que sua extensão. Outra análise inovadora de pós-processamento de imagens LGE permite diferenciar entre o núcleo da cicatriz e a zona de borda e isolar os corredores que conectam as áreas do miocárdio normal às áreas do núcleo da cicatriz^{61,62}.

3.5 Amiloidose cardíaca

A amiloidose cardíaca (AC) é uma cardiomiopatia restritiva, caracterizada por uma pseudo-hipertrofia resultante da deposição extracelular de proteínas anormais no miocárdio. Terapias modificadoras da doença aumentam a necessidade de um diagnóstico precoce. Até pouco tempo, uma biópsia positiva era a única maneira de diagnosticar AC. No entanto, a combinação de várias modalidades de imagem possibilitou o diagnóstico não invasivo de AC, restringindo a indicação de EMB àqueles pacientes com achados clínicos e de imagem equívocos ou discordantes⁶⁴.

Embora a ecocardiografia continue sendo a modalidade de imagem de primeira linha em pacientes com suspeita de AC, a RMC demonstrou fornecer informações adicionais, graças à avaliação morfofuncional precisa e à caracterização do tecido⁶⁴. Entre os documentos de consenso publicados, apenas um propôs uma via baseada em RMC para o diagnóstico de AC. Segundo um documento de posição da ESC, a RMC pode ser usada para implementar o algoritmo diagnóstico de CA tanto na via baseada em cintilografia, quanto na baseada em laboratório, sendo particularmente útil em pacientes com teste hematológico positivo e cintilografia negativa (grau zero)^{65,66}.

Até o momento, a principal técnica de RMC para imagem de AC é LGE, sendo a presença de LGE subendocárdico difuso altamente específica (94%). A imagem LGE em pacientes com AC pode ser desafiadora em estágios avançados, devido à natureza difusa do LGE e à equalização do ponto de anulação do miocárdio e do pool sanguíneo. Porém, as alterações características nos tempos de inversão, responsáveis pelos desafios mencionados no nulo miocárdico, parcialmente superadas pelo desenvolvimento de sequências de recuperação de inversão sensível à fase (PSIR), também são sugestivas da presença de depósitos amiloides, apoiando o diagnóstico de AC⁶⁴.

O T1 nativo demonstrou alta precisão diagnóstica na suspeita de AC com altos valores preditivos positivos e negativos. No entanto, sendo T1 um sinal composto tanto do espaço extra quanto intracelular, revelou-se menos específico que o VEC, que até o momento representa o melhor parâmetro para quantificar a amiloide e demonstrou a melhor precisão diagnóstica quando comparado a outros parâmetros de RMC⁶⁷.

Além de seu papel na investigação diagnóstica da AC, a RMC é importante para informações prognósticas. A presença de LGE, especialmente quando transmural, é um preditor significativo e independente de mortalidade. Além disso, as alterações sobre tempos de inversão miocárdica também foram consideradas um marcador prognóstico negativo graças à sua correlação com a carga amiloide⁶⁴.

O VEC foi considerado o parâmetro com a maior taxa de risco – em comparação com LGE e T1 nativo – na previsão do prognóstico dos pacientes, e suas mudanças ao longo do tempo podem permitir a avaliação da resposta dos pacientes aos tratamentos⁶⁸. O papel do mapeamento T2, da perfusão sob estresse de adenosina e da imagem de cepa CMR-FT também mostrou fornecer informações adicionais em pacientes com CA, mas mais estudos são necessários para validar esses achados, a fim de permitir a aplicação dessas novas técnicas na prática clínica diária⁶⁹.

3.7 Doença de Anderson Fabry e outras CMPs raras

Além da CMH sarcomérica e amiloidose, existem várias outras CMPs caracterizadas por hipertrofia do VE e, portanto, mimetizações definidas de CMH de fenocópias. Apesar dessa sobreposição de fenótipos, é de extrema importância diferenciar corretamente essas entidades, pois tratamentos específicos se tornaram disponíveis para tratar essas condições.

3.7.1 Doença de Anderson Fabry

A doença de Anderson-Fabry (DAF) é uma doença hereditária rara ligada ao cromossomo X, causada por deficiência ou ausência da enzima α -galactosidase A (GLA), com subsequente acúmulo de glicoesfingolipídios em vários locais, incluindo as células do músculo cardíaco e a circulação coronariana. O fenótipo clínico da DAF abrange vários cenários, devido à presença de diferentes mutações patogênicas nos genes GLA, bem como

à herança ligada ao X da doença, com homens homozigotos apresentando sinais e sintomas precoces e mulheres heterozigotas apresentando fenótipos mais leves com início tardio⁷⁰.

Embora a ecocardiografia continue sendo o exame de imagem de primeira linha na suspeita de DFA, a RMC pode ajudar tanto no diagnóstico diferencial entre DFA e CMH sarcomérica, quanto na detecção de estágios subclínicos da doença. Os principais achados de RMC na DAF são hipertrofia concêntrica do VE e padrão LGE não isquêmico de parede média ou subepicárdico envolvendo, principalmente, o segmento basal inferolateral do VE^{71,72}.

No sexo masculino, parece que o LGE não precede o desenvolvimento da hipertrofia do VE, enquanto sua presença foi relatada em uma proporção significativa de pacientes do sexo feminino sem hipertrofia. As técnicas de mapeamento desenvolvidas também fornecem dados úteis para o diagnóstico de DAF. De fato, o acúmulo intracelular de esfingolípídios causa um encurtamento típico dos tempos de relaxamento do T1 nativo, mesmo antes do desenvolvimento da hipertrofia, e também permite distinguir a DAF de outras doenças hipertróficas, caracterizadas por valores elevados de T1^{73,74}.

No entanto, durante o curso da doença, o desenvolvimento de fibrose miocárdica, secundária à inflamação miocárdica mediada pelo esfingolípídio, equilibra o efeito do esfingolípídeo nos tempos de relaxamento do T1, levando a uma pseudonormalização do T1 nativo, pelo menos nas regiões miocárdicas envolvidas pela fibrose. Entre os parâmetros derivados da análise de mapeamento, o VEC é tipicamente normal na DAF, devido ao acúmulo intracelular de esfingolípídios, em comparação com outras CMPs caracterizadas por infiltração intersticial, como a amiloidose. De fato, os valores de VEC refletem o aumento do espaço extracelular, normalmente não afetado na DAF. O mapeamento T2, por sua vez, tem sido usado para demonstrar a presença de inflamação miocárdica, que pode contribuir para a progressão da doença⁷⁵.

Tanto a terapia de reposição enzimática (TRE) quanto a terapia com chaperonas demonstraram ser seguras e eficazes na estabilização do curso da doença e na melhora dos sintomas. O início do tratamento com TRE ainda é recomendado para pacientes que apresentam sintomas e hipertrofia do VE. As técnicas de RMC têm um forte potencial na DAF, não apenas para orientar o momento apropriado para a introdução da TRE e classificação prognóstica, mas também para monitorar a resposta à terapia. Estudos relataram resultados mais eficazes da TRE em relação à regressão da massa do VE, quando pouco ou nenhum LGE estava presente na avaliação inicial, sugerindo que o tratamento deve ser iniciado assim que as primeiras anormalidades cardíacas estruturais ou funcionais se tornam detectáveis, antes do desenvolvimento de fibrose miocárdica⁷⁶.

3.7.2 Cardiomiopatia por sobrecarga de ferro

O termo sobrecarga de ferro (IO) inclui um grupo de distúrbios caracterizados por acúmulo sistêmico de ferro e subsequente dano orgânico. A IO primária, conhecida como hemocromatose hereditária, é uma doença genética com absorção intestinal descontrolada de ferro e IO progressiva, enquanto a IO secundária pode ser causada por administração iatrogênica de ferro, transfusão de hemácias, condições hematológicas com eritropoiese ineficaz ou doença hepática⁷⁷.

Historicamente, a cardiomiopatia por sobrecarga de ferro (CIO) tem sido definida como a presença de disfunção cardíaca secundária ao aumento da deposição de ferro no coração, representando a causa mais frequente de morte nesses pacientes. A sobrecarga de ferro cardíaco começa no epicárdio, se apresentando nos estágios iniciais com disfunção diastólica e função sistólica do VE preservada até as fases tardias da doença (cardiomiopatia restritiva). Posteriormente, a deposição de ferro estende-se ao endocárdio, levando à dilatação das câmaras e comprometimento da função sistólica do VE (cardiomiopatia dilatada)⁷⁸.

A RMC representa a melhor técnica de imagem para quantificar a IO miocárdica. Devido ao seu efeito paramagnético, o ferro modifica a intensidade do sinal de RNM, diminuindo os tempos de relaxamento T1, T2 e T2*⁷⁹. O mapeamento T2*, usando sequências de eco de gradiente, é útil para identificar alterações do campo magnético e é atualmente o padrão ouro no diagnóstico de IOC. Um modelo de risco de três níveis para IO cardíaca deve ser usado: baixo risco se os valores de T2* > 20 ms; risco intermediário se os valores de T2* forem de 10 a 20 ms, sugerindo deposição de ferro miocárdica leve a moderada; e alto risco se os valores de T2* < 10 ms, sugerindo deposição grave de ferro⁸⁰.

Como a redução do T2* cardíaco está associada a um risco aumentado de insuficiência cardíaca, arritmias ventriculares e morte, o monitoramento do T2* tem um papel importante para orientar a terapia de quelação e avaliar o estado de sobrecarga de ferro⁸¹. Além disso, o mapeamento de T1 e T2 pode ser útil para detectar pacientes com apenas IO cardíaca leve, com alta sensibilidade e especificidade⁸². LGE e aumento do VEC podem ser detectados em pacientes com IO, refletindo fibrose miocárdica difusa⁸³. A imagem de deformação por RMC com rastreamento de características é um parâmetro sensível para a previsão precoce de disfunção sistólica, mesmo em pacientes com valores normais de T2*⁸⁴.

3.7.3 Doença de armazenamento de glicogênio

As doenças de depósito de glicogênio – como, por exemplo, Pompe, PRKAG2, Danon – podem determinar aumento grave na massa do VE com rápida progressão para insuficiência cardíaca. A RMC também pode ser útil na avaliação dessas CMPs raras, por exemplo, a doença de Danon é caracterizada por extensa LGE subendocárdica do VE, particularmente no nível apical, com preservação do septo basal. No entanto, devido à escassa

quantidade de dados, o papel da RMC na determinação do prognóstico nessas condições raras ainda precisa ser definido⁸⁵.

3.8 Não compactação do VE

A não compactação do VE (LVNC) é uma entidade heterogênea, caracterizada pela presença de trabeculações miocárdicas extensas e listada entre as CMPs não classificadas. A presença desse padrão ventricular característico é atribuída à interrupção da embriogênese normal do endocárdio e do miocárdio ou a um desenvolvimento miocárdico anormal, que reconhece um fundo genético em um terço dos casos, sendo a mutação nos genes que codificam as proteínas sarcoméricas e citoesqueléticas as mais representadas. Além disso, várias mutações genéticas são associadas à presença de disfunção sistólica do VE e a um prognóstico mais grave⁸⁶.

Apesar desses determinantes genéticos comprovados, há dados crescentes que demonstram a presença de formas reversíveis de LVNC relacionadas a condições de sobrecarga – treinamento extenuante, gravidez –, sugerindo assim que o LVNC deve ser considerado como um fenótipo anatômico em vez de um CMP real. A definição desta entidade na prática clínica sempre foi desafiadora, principalmente devido à sobreposição com outras cardiomiopatias e com a trabeculação normal do VE⁸⁶.

A RMC se tornou uma ferramenta valiosa para a avaliação não invasiva de pacientes com suspeita de LVNC. Vários critérios diagnósticos têm sido propostos, entre eles, os dois mais utilizados são os propostos por Petersen et al⁸⁷ e Jacquier et al⁸⁸, que requerem a presença de uma relação NC para C de 2,3/1 e a detecção de uma massa trabeculada do VE >20% da massa global do VE, respectivamente. Todos esses critérios diagnósticos de RMC propostos se mostraram altamente sensíveis, mas também inespecíficos, com vários indivíduos normais atendendo a pelo menos um critério para LVNC de acordo com o estudo de Weir-McCallet et al⁸⁹.

Além disso, em indivíduos assintomáticos, a presença de LVNC diagnosticada pelos critérios de RMC mencionados não mostrou progressão em 10 anos de acompanhamento⁹⁰. Da mesma forma, 1,4% dos atletas preenchem os critérios diagnósticos para LVNC na RMC, mas apenas uma pequena porcentagem deles (0,1%) também tem disfunção do VE ou história familiar positiva. Portanto, uma vez que foi demonstrado que, na ausência de sintomas, história familiar positiva, disfunção sistólica do ventrículo esquerdo ou LGE, a taxa de eventos durante o acompanhamento é muito baixa, os critérios de RMC devem ser integrados aos dados clínicos para melhorar a especificidade do diagnóstico de LVNC⁹¹.

Recentemente, um modelo individualizado para estratificação de risco prognóstico foi proposto. Este modelo, que considera também a presença de LGE na RMC, é baseado em um estudo retrospectivo multicêntrico, envolvendo 585 pacientes, mostrando que a LVNC foi associada a um maior risco de desfecho adverso durante o acompanhamento

na presença de disfunção sistólica do VE ou em pacientes com FEVE preservada, mas com LGE na RMC⁹².

Ao mesmo tempo, marcadores adicionais de RMC podem ser validados no futuro, para discriminar indivíduos com risco aumentado de eventos no acompanhamento. Entre eles a presença de disfunção sistólica do VE e LGE já demonstrou se correlacionar com um pior prognóstico, especialmente quando associado à disfunção do VE⁹³.

4. LIMITAÇÕES DA RESSONÂNCIA MAGNÉTICA CARDÍACA NAS CARDIOMIOPATIAS

Existem limitações ao uso de RMC para cardiomiopatias. Por um lado, muitos pacientes com insuficiência cardíaca e FE reduzida recebem CDIs, e alguns com insuficiência cardíaca mais grave refratária à terapia médica recebem dispositivos de TRC. Atualmente, tanto os CDIs quanto os dispositivos de TRC são contraindicados para a realização de RMC. Essa contraindicação limita o uso da técnica em pacientes com insuficiência cardíaca mais avançada. No entanto, há evidências crescentes da segurança de muitos desses dispositivos sob condições rigorosas em scanners de RM⁹⁴.

Além disso, com o crescimento da implantação de sistemas de marcapasso condicionais de RM, há reconhecimento da capacidade de realizar imagens cardíacas com segurança em pacientes com esses dispositivos. Outra limitação é que pacientes com doença renal crônica em estágio 4 ou 5 não podem receber gadolínio, devido a preocupações sobre o potencial de causar fibrose sistêmica nefrogênica nessa população. Pacientes com insuficiência cardíaca ativa e incapazes de ficar deitados também não são candidatos à RMC^{95,96}.

REFERÊNCIAS

1. Arbelo E, Protonotarios A, Barriales-Villa R, Gimeno-Blanes J, De Fabritiis M, Limongelli G, et al. 2023 ESC Guidelines for the management of cardiomyopathies: Developed by the task force on the management of cardiomyopathies of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2023;44:3503–3626.
2. Merlo M, Vitrella G, Cameli M, Cirri P, Mapelli M, Di Donna P, et al. Clinical application of CMR in cardiomyopathies: Evolving concepts and techniques: A position paper of myocardial and pericardial diseases and cardiac magnetic resonance working groups of Italian society of cardiology. *Heart Fail Rev*. 2023;28:77–95.
3. Neglia D, Rovai D, Caselli C, Lombardi M, Aquaro GD, Votano S, et al. Use of cardiac imaging in chronic coronary syndromes: The EURECA Imaging registry. *Eur Heart J*. 2022;44:142–158.

4. Pontone G, Di Cesare E, Bertella E, Guaricci AI, Muscogiuri G, Guglielmo M, et al. Clinical recommendations of cardiac magnetic resonance, Part II: Inflammatory and congenital heart disease, cardiomyopathies and cardiac tumors: A position paper of the working group “Applicazioni della Risonanza Magnetica” of the Italian Society of Cardiology. *J Cardiovasc Med.* 2017;18:209–222.
5. Peretto G, Palmisano A, Esposito A, Rizzo S, De Luca G, Paglino G, et al. Late gadolinium enhancement role in arrhythmic risk stratification of patients with LMNA cardiomyopathy: Results from a long-term follow-up multicentre study. *Europace.* 2020;22:1864–1872.
6. Miller S, Simonetti OP, Carr J, Kramer U, Finn JP. MR imaging of the heart with cine true fast imaging with steady-state precession: Influence of spatial and temporal resolutions on left ventricular functional parameters. *Radiology.* 2002;223:263–269.
7. Isbell DC, Kramer CM. Cardiovascular magnetic resonance: Structure, function, perfusion, and viability. *J Nucl Cardiol.* 2005;12:324–336.
8. Grothues F, Smith GC, Moon JC, Bellenger NG, Collins P, Klein HU, et al. Comparison of interstudy reproducibility of cardiovascular magnetic resonance with two-dimensional echocardiography in normal subjects and in patients with heart failure or left ventricular hypertrophy. *Am J Cardiol.* 2002;90:29–34.
9. Kramer CM, Rogers WJ, Park CS, Pettigrew RI, Reichek N. Remote noninfarcted region dysfunction soon after first anterior myocardial infarction: A magnetic resonance tagging study. *Circulation.* 1996;94:660–666.
10. Kramer CM, Lima JA, Reichek N, Ferrari VA, Llaneras MR, Palmon LC, et al. Regional heterogeneity of function in hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation.* 1994;90:186–194.
11. De Roos A, Doornbos J, Van der Wall EE, Van Voorthuisen AE. MR imaging of acute myocardial infarction: Value of Gd-DTPA. *Am J Roentgenol.* 1988;150:531–534.
12. Simonetti OP, Kim RJ, Fieno DS, Hillenbrand HB, Wu E, Bundy JM, et al. An improved MR imaging technique for the visualization of myocardial infarction. *Radiology.* 2001;218:215–223.
13. Kim RJ, Wu E, Rafael A, Chen EL, Parker MA, Simonetti OP, et al. Relationship of MRI delayed contrast enhancement to irreversible injury, infarct age, and contractile function. *Circulation.* 1999;100:1992–2002.

14. Rehwald WG, Fieno DS, Chen EL, Kim RJ, Judd RM. Myocardial magnetic resonance imaging contrast agent concentrations after reversible and irreversible ischemic injury. *Circulation*. 2002;105:224–229.
15. Fieno DS, Hillenbrand HB, Kim RJ, Judd RM. Contrast-enhanced magnetic resonance imaging of myocardium at risk: Distinction between reversible and irreversible injury throughout infarct healing. *J Am Coll Cardiol*. 2000;36:1985–1991.
16. Wagner A, Mahrholdt H, Holly TA, Elliott MD, Regenfus M, Parker M, et al. Contrast-enhanced MRI and routine single photon emission computed tomography (SPECT) perfusion imaging for detection of subendocardial myocardial infarcts: An imaging study. *Lancet*. 2003;361:374–379.
17. Klein C, Nekolla SG, Bengel FM, Momose M, Sammer A, Haas F, et al. Assessment of myocardial viability with contrast-enhanced magnetic resonance imaging: Comparison with positron emission tomography. *Circulation*. 2002;105:162–167.
18. Choudhury L, Mahrholdt H, Wagner A, Choi KM, Elliott MD, Klocke FJ, et al. Myocardial scarring in asymptomatic or mildly symptomatic patients with hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol*. 2002;40:2156–2164.
19. O'Hanlon R, Grasso A, Roughton M, Moon JC, Clark S, Wage R, et al. Prognostic significance of myocardial fibrosis in hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol*. 2010;56:867–874.
20. Maron MS, Maron BJ, Harrigan C, Buross JL, Gibson CM, Olivetto I, et al. Hypertrophic cardiomyopathy phenotype revisited after 50 years with cardiovascular magnetic resonance. *J Am Coll Cardiol*. 2009;54:220–228.
21. Moon JC, Reed E, Sheppard MN, Elkington AG, Ho SY, Burke M, et al. The histologic basis of late gadolinium enhancement cardiovascular magnetic resonance in hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol*. 2004;43:2260–2264.
22. Bruder O, Wagner A, Jensen CJ, Schneider S, Ong P, Kispert EM, et al. Myocardial scar visualized by cardiovascular magnetic resonance imaging predicts major adverse events in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol*. 2010;56:875–887.
23. Chan RH, Maron BJ, Olivetto I, Pashkow FJ, Chan CW, Lanjewar CP, et al. Prognostic value of quantitative contrast-enhanced cardiovascular

magnetic resonance for the evaluation of sudden death risk in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation*. 2014;130:484–495.

24. Rickers C, Wilke NM, Jerosch-Herold M, Casey SA, Panse P, Panse N, et al. Utility of cardiac magnetic resonance imaging in the diagnosis of hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation*. 2005;112:855–861.

25. Petersen SE, Jerosch-Herold M, Hudsmith LE, Robson MD, Doll HA, Francis JM, et al. Evidence for microvascular dysfunction in hypertrophic cardiomyopathy: New insights from multiparametric magnetic resonance imaging. *Circulation*. 2007;115:2418–2425.

26. Coats CJ, Elliott PM. Cardiovascular magnetic resonance imaging in the evaluation of hypertrophic cardiomyopathy. *Curr Cardiol Rep*. 2013;15:383.

27. Olivetto I, Maron BJ, Appelbaum E, Harrigan CJ, Gibson CM, Lesser JR, et al. Spectrum and clinical significance of systolic function and myocardial fibrosis assessed by cardiovascular magnetic resonance in hypertrophic cardiomyopathy. *Am J Cardiol*. 2010;106:261–267.

28. Maron BJ, Maron MS. Hypertrophic cardiomyopathy. *Lancet*. 2013;381:242–255.

29. Elliot PM, Anastasakis A, Borger MA, Borggrefe M, Cecchi F, Charron P, et al. ESC guidelines on diagnosis and management of hypertrophic cardiomyopathy. *Eur Heart J*. 2014;35:2733–2779.

30. Pelliccia A, Sharma S, Gati S, Bäck M, Börjesson M, Caselli S, et al. ESC guidelines on sports cardiology and exercise in patients with cardiovascular disease. *Eur Heart J*. 2021;42:17–96.

31. 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.

32. Marwick TH, Gillebert TC, Aurigemma G, Chirinos J, Derumeaux G, Galderisi M, et al. Recommendations on the use of echocardiography in adult hypertension: A report from the European Association of Cardiovascular Imaging. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2015;16:577–605.

33. Nagueh SF, Smiseth OA, Appleton CP, Byrd BF, Dokainish H, Edvardsen T, et al. Recommendations for the evaluation of left ventricular diastolic function by echocardiography. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2016;17:1321–1360.

34. Gulati A, Jabbour A, Ismail TF, Guha K, Khwaja J, Raza S, et al. Association of fibrosis with mortality and sudden cardiac death in patients with nonischemic dilated cardiomyopathy. *JAMA*. 2013;309:896–908.
35. Halliday BP, Baksi AJ, Gulati A, Ali A, Newsome S, Izgi C, et al. Outcome in dilated cardiomyopathy related to the extent, location, and pattern of late gadolinium enhancement. *J Am Coll Cardiol*. 2019;73:1964–1977.
36. Halliday BP, Cleland JGF, Goldberger JJ, Prasad SK. Personalizing risk stratification in dilated cardiomyopathy: The past, present, and future. *Circulation*. 2021;143:406–423.
37. McDonagh TA, Metra M, Adamo M, Gardner RS, Baumbach A, Böhm M, et al. 2021 ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J*. 2021;42:3599–3726.
38. Taylor AJ, Cerqueira M, Hodgson JM, Mark D, Min J, O’Gara P, et al. ACCF/SCCT/ACR/AHA/ASE/ASNC/NASCI/SCAI/SCMR 2010 appropriate use criteria for cardiac computed tomography. *J Am Coll Cardiol*. 2010;56:1864–1894.
39. Pibarot P, Dumesnil JG. Prosthetic heart valves: Selection of the optimal prosthesis and long-term management. *Circulation*. 2009;119:1034–1048.
40. Bonow RO, Nishimura RA, Thompson PD, Udelson JE. ACC/AHA guideline update for the management of patients with valvular heart disease: A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol*. 2020;76:683–803.
41. Otto CM, Nishimura RA, Bonow RO, Carabello BA, Erwin JP, Gentile F, et al. 2020 ACC/AHA guideline for the management of patients with valvular heart disease. *Circulation*. 2021;143:e72–e227.
42. Baumgartner H, Falk V, Bax JJ, De Bonis M, Hamm C, Holm PJ, et al. 2017 ESC/EACTS guidelines for the management of valvular heart disease. *Eur Heart J*. 2017;38:2739–2791.
43. Cahill TJ, Chen M, Hayashida K, Latib A, Modine T, Piazza N, et al. Transcatheter aortic valve implantation: Current status and future perspectives. *Eur Heart J*. 2018;39:2625–2634.
44. Leon MB, Smith CR, Mack MJ, Makkar RR, Svensson LG, Kodali SK, et al. Transcatheter or surgical aortic-valve replacement in intermediate-risk patients. *N Engl J Med*. 2016;374:1609–1620.

45. Mack MJ, Leon MB, Thourani VH, Makkar R, Kodali SK, Russo M, et al. Transcatheter aortic-valve replacement with a balloon-expandable valve in low-risk patients. *N Engl J Med*. 2019;380:1695–1705.
46. Pibarot P, Weissman NJ, Stewart WJ, Hahn RT, Lindman BR, McAndrew TC, et al. Association of leaflet thickening with clinical outcomes after transcatheter aortic valve replacement: A post hoc analysis of the PARTNER 2 randomized clinical trial. *JAMA Cardiol*. 2019;4:763–771.
47. Mack MJ, Leon MB, Thourani VH, Makkar R, Kodali SK, Russo M, et al. Five-year outcomes of transcatheter aortic valve replacement or surgical valve replacement. *N Engl J Med*. 2020;382:799–809.
48. Nishimura RA, Otto CM, Bonow RO, Carabello BA, Erwin JP, Fleisher LA, et al. 2014 AHA/ACC guideline for the management of patients with valvular heart disease: A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol*. 2014;63:e57–e185.
49. Rodés-Cabau J, Webb JG, Cheung A, Ye J, Dumont E, Feindel CM, et al. Transcatheter aortic valve implantation for the treatment of severe symptomatic aortic stenosis in patients at very high or prohibitive surgical risk: Acute and late outcomes of the multicenter Canadian experience. *J Am Coll Cardiol*. 2010;55:1080–1090.
50. Baumgartner H, Hung J, Bermejo J, Chambers JB, Evangelista A, Griffin BP, et al. Recommendations on the echocardiographic assessment of aortic valve stenosis: A focused update from the European Association of Cardiovascular Imaging and the American Society of Echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr*. 2017;30:372–392.
51. Fischer K, Obrist SJ, Erne SA, Stark AW, Marggraf M, Kaneko K, et al. Feature tracking myocardial strain incrementally improves prognostication in myocarditis beyond traditional CMR imaging features. *J Am Coll Cardiol Img*. 2020;13(9):1891–901.
52. Ommen SR, Mital S, Burke MA, Day SM, Deswal A, Elliott P, et al. 2020 AHA/ACC guideline for the diagnosis and treatment of patients with hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol*. 2020;76(25):e159-240.
53. Quarta G, Aquaro GD, Pedrotti P, Pontone G, Dellegrottaglie S, Iacovoni A, et al. Cardiovascular magnetic resonance imaging in hypertrophic cardiomyopathy: the importance of clinical context. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2018;19(6):601–10.

54. Todiere G, Aquaro GD, Piaggi P, Formisano F, Barison A, Masci PG, et al. Progression of myocardial fibrosis assessed with cardiac magnetic resonance in hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol*. 2012;60(10):922–9.
55. Captur G, Lopes LR, Mohun TJ, Patel V, Li C, Bassett P, et al. Prediction of sarcomere mutations in subclinical hypertrophic cardiomyopathy. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2014;7(6):863–71.
56. Kato S, Nakamori S, Bellm S, Jang J, Basha T, Maron M, et al. Myocardial native T1 time in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Am J Cardiol*. 2016;118(7):1057–62.
57. Maron MS, Rowin EJ, Maron BJ. How to image hypertrophic cardiomyopathy. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2017;10(7).
58. Ommen SR, Mital S, Burke MA, Day SM, Deswal A, Elliott P, et al. 2020 AHA/ACC guideline for the diagnosis and treatment of patients with hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol*. 2020;76(25):e159-240.
59. Ariga R, Tunnicliffe EM, Manohar SG, Mahmood M, Raman B, Piechnik SK, et al. Identification of myocardial disarray in patients with hypertrophic cardiomyopathy and ventricular arrhythmias. *J Am Coll Cardiol*. 2019;73(20):2493–502.
60. Zhang Q, Burrage MK, Lukaschuk E, Shanmuganathan M, Popescu IA, Nikolaidou C, et al. Toward replacing late gadolinium enhancement with artificial intelligence virtual native enhancement for gadolinium-free cardiovascular magnetic resonance tissue characterization in hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation*. 2021;144(8):589–99.
61. Aquaro GD, Grigoratos C, Bracco A, Proclemer A, Todiere G, Martini N, et al. Late gadolinium enhancement–dispersion mapping: a new magnetic resonance imaging technique to assess prognosis in patients with hypertrophic cardiomyopathy and low-intermediate 5-year risk of sudden death. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2020;13(6).
62. Sánchez-Somonte P, Quinto L, Garre P, Zaraket F, Alarcón F, Borràs R, et al. Scar channels in cardiac magnetic resonance to predict appropriate therapies in primary prevention. *Heart Rhythm*. 2021;18(8):1336–43.
63. Schofield R, Ganeshan B, Fontana M, Nasis A, Castelletti S, Rosmini S, et al. Texture analysis of cardiovascular magnetic resonance cine images differentiates aetiologies of left ventricular hypertrophy. *Clin Radiol*. 2019;74(2):140–9.

64. Dorbala S, Cuddy S, Falk RH. How to image cardiac amyloidosis. *J Am Coll Cardiol Img.* 2020;13(6):1368–83.
65. Yilmaz A, Bauersachs J, Bengel F, Büchel R, Kindermann I, Klingel K, et al. Diagnosis and treatment of cardiac amyloidosis: position statement of the German Cardiac Society (DGK). *Clin Res Cardiol.* 2021;110(4):479–506.
66. Garcia-Pavia P, Rapezzi C, Adler Y, Arad M, Basso C, Brucato A, et al. Diagnosis and treatment of cardiac amyloidosis: a position statement of the ESC Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases. *Eur Heart J.* 2021;42(16):1554–68.
67. Pan JA, Kerwin MJ, Salerno M. Native T1 mapping, extracellular volume mapping, and late gadolinium enhancement in cardiac amyloidosis. *J Am Coll Cardiol Img.* 2020;13(6):1299–310.
68. Fontana M, Martinez-Naharro A, Chacko L, Rowczenio D, Gilbertson JA, Whelan CJ, et al. Reduction in CMR-derived extracellular volume with patisiran indicates cardiac amyloid regression. *J Am Coll Cardiol Img.* 2021;14(1):189–99.
69. Chacko L, Kotecha T, Martinez-Naharro A, Brown J, Knight D, Steriotis A, et al. Myocardial perfusion mapping in cardiac amyloidosis - exploring the spectrum from infiltration to ischaemia. *Eur Heart J.* 2019;40(1):ehz748.0013.
70. Di Toro A, Favalli V, Arbustini E. Anderson-Fabry disease. *J Cardiovasc Med.* 2018;19:e1-5.
71. Kozor R, Grieve SM, Tchan MC, Callaghan F, Hamilton-Craig C, Denaro C, et al. Cardiac involvement in genotype-positive Fabry disease patients assessed by cardiovascular MR. *Heart.* 2016;102(4):298–302.
72. Moon J. Gadolinium enhanced cardiovascular magnetic resonance in Anderson-Fabry disease: evidence for a disease-specific abnormality of the myocardial interstitium. *Eur Heart J.* 2003;24(23):2151–2155.
73. Niemann M, Herrmann S, Hu K, Breunig F, Strotmann J, Beer M, et al. Differences in Fabry cardiomyopathy between female and male patients. *J Am Cardiol Img.* 2011;4(6):592–601.
74. Sado DM, White SK, Piechnik SK, Banyersad SM, Treibel T, Captur G, et al. Identification and assessment of Anderson-Fabry disease by cardiovascular magnetic resonance: noncontrast myocardial T1 mapping. *Circ Cardiovasc Imaging.* 2013;6(3):392–398.

75. Perry R, Shah R, Saiedi M, Patil S, Ganesan A, Linhart A, et al. The role of cardiac imaging in the diagnosis and management of Anderson-Fabry disease. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2019;12(7 Pt 1):1230–1242.
76. Azevedo O, Cordeiro F, Gago MF, Miltenberger-Miltenyi G, Ferreira C, Sousa N, et al. Fabry disease and the heart: a comprehensive review. *IJMS*. 2021;22(9):4434.
77. Brissot P, Troadec MB, Loréal O, Brissot E. Pathophysiology and classification of iron overload diseases; update 2018. *Transfus Clin Biol*. 2019;26:80–88.
78. Kremastinos DT, Farmakis D. Iron overload cardiomyopathy in clinical practice. *Circulation*. 2011;124:2253–2263.
79. Wood JC. Magnetic resonance imaging measurement of iron overload. *Curr Opin Hematol*. 2007;14:183–190.
80. Triadyaksa P, Oudkerk M, Sijens PE. Cardiac T2* mapping: techniques and clinical applications. *J Magn Reson Imaging*. 2020;52:1340–1351.
81. Anderson LJ, Holden S, Davis B, Prescott E, Charrier CC, Bunce NH, et al. Cardiovascular T2-star (T2*) magnetic resonance for the early diagnosis of myocardial iron overload. *Eur Heart J*. 2001;22:2171–2179.
82. Torlasco C, Cassinerio E, Roghi A, Faini A, Capecchi M, Abdel-Gadir A, et al. Role of T1 mapping as a complementary tool to T2* for non-invasive cardiac iron overload assessment. *PLoS ONE*. 2018;13:e0192890.
83. Hanneman K, Nguyen ET, Thavendiranathan P, Ward R, Greiser A, Jolly MP, et al. Quantification of myocardial extracellular volume fraction with cardiac MR imaging in thalassemia major. *Radiology*. 2016;279:720–730.
84. Tahir E, Fischer R, Grosse R, Tavrovski P, Yamamura J, Starekova J, et al. Strain analysis using feature-tracking CMR to detect LV systolic dysfunction in myocardial iron overload disease. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2020;13:2267–2268.
85. Wei X, Zhao L, Xie J, Liu Y, Du Z, Zhong X, et al. Cardiac phenotype characterization at MRI in patients with Danon disease: a retrospective multicenter case series. *Radiology*. 2021;299(2):303–310.
86. van Waning JI, Caliskan K, Hoedemaekers YM, van Spaendonck-Zwarts KY, Baas AF, Boekholdt SM, et al. Genetics, clinical features, and long-term

outcome of noncompaction cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol.* 2018;71(7):711–722.

87. Petersen SE, Selvanayagam JB, Wiesmann F, Robson MD, Francis JM, Anderson RH, et al. Left ventricular non-compaction: insights from cardiovascular magnetic resonance imaging. *J Am Coll Cardiol.* 2005;46(1):101–105.

88. Jacquier A, Thuny F, Jop B, Giorgi R, Cohen F, Gaubert JY, et al. Measurement of trabeculated left ventricular mass using cardiac magnetic resonance imaging in the diagnosis of left ventricular non-compaction. *Eur Heart J.* 2010;31(9):1098–1104.

89. Weir-McCall JR, Yeap PM, Papagiorcopulo C, Fitzgerald K, Gandy SJ, Lambert M, et al. Left ventricular noncompaction. *J Am Coll Cardiol.* 2016;68(20):2157–2165.

90. Zemrak F, Ahlman MA, Captur G, Mohiddin SA, Kawel-Boehm N, Prince MR, et al. The relationship of left ventricular trabeculation to ventricular function and structure over a 9.5-year follow-up: the MESA study. *J Am Coll Cardiol.* 2014;64(19):1971–1980.

91. Grigoratos C, Barison A, Ivanov A, Andreini D, Amzulescu MS, Mazurkiewicz L, et al. Meta-analysis of the prognostic role of late gadolinium enhancement and global systolic impairment in left ventricular noncompaction. *J Am Coll Cardiol.* 2019;73(11):2141–2151.

92. Casas G, Limeres J, Oristrell G, Gutierrez-Garcia L, Andreini D, Borregan M, et al. Clinical risk prediction in patients with left ventricular myocardial noncompaction. *J Am Coll Cardiol.* 2021;78(7):643–662.

93. Guaricci AI, Masci PG, Muscogiuri G, Guglielmo M, Baggiano A, Fusini L, et al. Cardiac magnetic resonance for prophylactic implantable cardioverter-defibrillator therapy in non-ischaemic dilated cardiomyopathy: an international registry. *EP Europace.* 2021;23(7):1072–1083.

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

95. Wollmann CG, Thudt K, Kaiser B, Salomonowitz E, Mayr H, Globits S. Safe performance of magnetic resonance of the heart in patients with magnetic resonance conditional pacemaker systems: the safety issue of the ESTIMATE study. *J Cardiovasc Magn Reson.* 2014;16:30.

96. Kaewlai R, Abujudeh H. Nephrogenic systemic fibrosis. *AJR*. 2012;199:W17–W23.

Sobre os Autores

Gustavo Travassos Gama

- Graduação em Medicina pela UNIVERSIDADE GAMA FILHO
- Especialização em Cardiologia pelo EPM/UNIFESP
- Especialização em Cardiologia Intervencionista pelo INSTITUTO DANTE PAZZANESE DE CARDIOLOGIA
- Especialização em Imagem Cardiovascular pelo MEDIMAGEM - BENEFICÊNCIA PORTUGUESA - SP
- Cardiologista Intervencionista do Hospital UDI - Rede D'Dor - São Luís – Maranhão

Jaime Oliveira Aguiar

- Graduação em Medicina pela UNIVERSIDADE FEDERAL AMAZONAS UFAM
- Especialização em Cardiologia pela Ciências Médicas FELUMA MG
- Especialização em Cardiologia Intervencionista pela Ciências Médicas FELUMA MG
- Cardiologista Intervencionista do Hospital Santa Rita - - Várzea Grande - MT

João Carlos Matos Pinto Junior

- Graduação em Medicina pela UNIVERSIDADE DO GRANDE RIO - UNIGRANRIO
- Residência Médica em Cardiologia pelo Instituto Nacional de Cardiologia - INC
- Residência Médica em Cardiologia Intervencionista pelo Hospital de Força Aérea do Galeão - HFAG
- Médico plantonista da UCI da Clínica São Vicente da Gávea
- Cardiologista Intervencionista do hospital São Francisco Na Providência de Deus

Thiago Rabello Santos

- Graduação em Medicina pela Universidade Iguazu, UNIG
- Especialista em Clínica Médica pela Sociedade Brasileira de Clínica Médica - SBCM/AMB
- Especialização em Cardiologia pelo Real e Benemérita Associação Portuguesa de Beneficência São Paulo
- Pós-graduação em PROGRAMA DE SAÚDE DA FAMÍLIA. Universidade Iguazu, UNIG.
- Pós Graduação em GERIATRIA E GERONTOLOGIA. Centro universitário UniFatecie
- Pós Graduação em Ecocardiografia - Escola de Ecocardiografia de Pernambuco - Universidade Católica de Pernambucano

- Pós Graduação em Aplicações Complementares às Ciências Militares, Escola de Saúde do Exército, Exército Brasileiro
- Mestrando Masters Degree - Healthcare Management - MUST University - Florida - U.S.A.
- 1º Tenente Médico e Paraquedista do Exército Brasileiro
- Chefe da Unidade de Clínica Médica do Hospital de Guarnição de Tabatinga
- Tabatinga - Amazonas
- Chefe da Unidade de Cardiologia Clínica do Hospital de Guarnição de Tabatinga - Tabatinga – Amazonas

Rodolfo Nichalas Samker Nascimento de Souza

- Graduação em Medicina pela Unifenas - Alfenas
- Residência Médica em Clínica Médica pelo Hospital das Clínicas Samuel Libânio
- Residência Médica em Cardiologia pelo Hospital das Clínicas Samuel Libânio
- Especialista em Cardiologia pela Sociedade Brasileira de Cardiologia - SBC
- Pós Graduação em Cardio Oncologia pela SBC
- Cardiologista Clínico da Santa Casa de Poços de Caldas - Minas Gerais
- Cardiologista do Serviço de ergometria da Clínica Memorial - Poços de Caldas - Minas Gerais
- Médico Plantonista da Emergência da Santa Casa de Poços de Caldas - Minas Gerais

Marcos Paulo Alves Ribeiro

- Graduação em Medicina pela universidade de Aquino Bolívia-udabol
- Revalidação do diploma pela UFMT
- Pós-graduação em Cardiologia pela AFYA- Fortaleza/CE
- Pós-graduação em ECOCARDIOGRAFIA- Cetrus São Paulo
- Pós-graduação em Medicina do Trabalho pela universidade São Judas
- Médico Plantonista da UTI do Hospital Nelson Inacio Dantas, Assu RN
- Médico plantonista da Emergência do Hospital Dr Milton Marques, Assu/RN

Andreza Quirino Ramalho de Moura

Graduação em medicina pela Universidade Federal da Paraíba - UFPB
 Pós-graduação latu sensu em cardiologia pela Universidade Cândido Mendes - UCAM
 Médica efetiva da Prefeitura municipal de João Pessoa lotada na UPA Especialidades Dr. Luiz Lindbergh Farias
 Preceptora do internato da Faculdade de Ciências médicas da PB
 Médica com atuação em ergometria na clínica Memorial diagnóstico, na Funasa e no Centrocór PB

Cassio de Lima Pereira

- Graduação em Medicina pela Universidade Federal do Triângulo Mineiro- UFTM - MG
- Pós-graduação em Cardiologia pelo Hospitalar Israelista Albert Einstein- HIAE- São Paulo
- Pós-graduação em Urgência, Emergência e Terapia Intensiva pela Fundação Educacional Lucas Machado- FELUMA- Belo Horizonte
- Pós-graduação em Gestão de Cooperativas e Saúde Suplementar. Federação Interfederativa das Unimeds do Estado MG- UNIMED-MG-Belo Horizonte
- Médico Plantonista da UTI cardiológica do Hospitalar Regional do Sul de Minas
- Preceptor do internato de Urgência e Emergência da Universidade Federal de Alfenas- Unifal-MG
- Coordenador Médico Macrorregional da Central de Regulacao de Urgências e Emergências do Sul de Minas.

Eder Voltolini

- Graduação em Medicina Universidade do Vale do Itajaí-UNIVALI
- Especialização em Clínica Médica - Hospital Santa Casa de Londrina PR
- Especialização em Cardiologia Clínica - Hospital Santa Casa de Londrina / Centro do Coração PR
- Especialização em Cardiologia Invasiva / Hemodinâmica no Serviço de Hemodinâmica de Londrina PR
- Pós Graduação em Medicina Intensiva na Universidade Estadual de Londrina/ Faculdade Redentor SP
- Pós Graduação em Cardio Oncologia pela Sociedade Brasileira de Cardiologia - SBC
- Médico da equipe de cardiologia invasiva do serviço do instituto de Hemodinâmica - HEMOUMUARA
- Preceptor da disciplina de Cardiologia Invasiva/Hemodinamica da UNIPAR – PR

Samira Uziel

- *Graduação em Medicina pelo Centro Universitário UNIRG (2009)
- *Educação Médica Continuada em Cardiologia pela Universidade Federal de Uberlândia - UFU (2011-2013)
- *Especialista em Cardiologia pela SBC/AMB
- *Medica Plantonista Unidade Atendimento Integrado Morumbi - Uberlândia/MG

Fernanda Turque Martins

- * Graduação em Medicina pela Universidade Federal do Rio de Janeiro - UFRJ (2018)
- * Residência de Cardiologia pela Universidade Federal Fluminense - UFF (2023)
- * Cardiologista do Hospital Niterói D'or

Hilderlane dos Santos Borges

- Graduação em Medicina pela USS- Universidade Severino Sombra- RJ
- Residência em Clínica médica no UDI hospital - MA
- Residência em cardiologia no UDI hospital-MA
- Especialista em Cardiologia pela Sociedade Brasileira de Cardiologia- SBC
- Pós Graduação em ecocardiografia-ECOPE- PE
- Médica cardiologista no Hospital Regional de Balsas- MA
- Médica cardiologista concursada na prefeitura de Balsas- MA.

Nikolas Alexandro Martins Moreira Bastos

- Graduação em Medicina Faculdade de Medicina de Barbacena
- Especialização em Cardiologia Clínica - Santa Casa de Belo Horizonte
- Médico Plantonista da Unidade Terapia Intensiva do Hospital Santo Antônio /Taiobeiras-MG

Ana Catarina Nunes de Santana

- Graduação em Medicina pela Faculdade de Medicina Nova Esperança em João Pessoa (FAMENE)
- Especialização em Cardiologia Clínica pelo Hospital das Clínicas (UFPE)
- Pós Graduação em Ecocardiografia pela Universidade Católica de Pernambuco - ECOPE.
- Especialização em Métodos Gráficos, Métodos funcionais e Reabilitação Cardiovascular pelo Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia
- Pós graduação em Medicina Intensiva(AMIB) pelo Centro universitário Redentor-RJ
- Coordenadora da Cardiologia clínica do Hospital e Instituto Memorial de Petrolina
- Médico evolucionista e ambulatorialmente em cardiologia no Hospital e Instituto Memorial de Petrolina

Carolina Vaz da Costa

- Graduação em Medicina pela Universidade de Rio Verde (UniRV) - GO
- Especialização em Clínica Médica - Santa Casa de Misericórdia de Goiânia - GO
- Especialização em Cardiologia Clínica - Santa Casa de Misericórdia de Goiânia – GO

Cinthia Helena da Matta Fernandez

- Graduação pela Fundação Técnico Educacional Souza Marques - RJ
- Especialização latu sensu em Clínica Médica na Santa Casa de Misericórdia de São Paulo
- Especialização latu sensu em Cardiologia no Incor - Fmusp
- Equivalência ao Mestrado Integrado em Medicina pela Universidade de Lisboa (PT)
- Gerente médica na Medrio Check-up

Liliane Balderrama Pinto

- Graduação em Medicina pela Faculdade Souza Marques (FTESM)
- Especialização lato sensu em cardiologia pela Universidade Federal Fluminense
- Médica Plantonista na UCI do Instituto Estadual de Cardiologia Aloysio de Castro.

Mônica Alves Mesquita de Amorim

- Graduação em Medicina pela escola superior de ciências da saúde - Escs
- Residência Médica em Clínica médica no hospital de base do Distrito Federal
- Residência Médica em Cardiologia no hospital de base do Distrito Federal
- Pós-graduação em valvopatias pela IPMED
- médica plantonista da UTI cardiológica no Hospital Santa Lúcia Norte - Brasília
- cardiologista no ambulatório de valvopatias do hospital de base do Distrito Federal
- médica plantonista na UTI cardio cirúrgica do Hospital DFStar- Rede D'Dor – Brasília

Eduardo Moraes Freire

- Graduação em Medicina
Universidade do Federal da Bahia
- Título Cardiologia-SBC/AMB
- Especialização em Clínica Médica - Hospital Universitário Professor Edgard Santos (UFBA)
- Especialização em Cardiologia Clínica
Fundação Bahiana de Cardiologia/Hospital Universitário Professor Edgard Santos (UFBA)
- Especialização em Cirurgia Cardiovascular
Hospital Universitário Professor Edgard Santos (UFBA)
- Especialização em Implantes de marca passo
Fundação Bahiana de Cardiologia /Hospital Universitário Professor Edgard Santos (UFBA)

- Coordenador CEC-Fundação Bahiana de Cardiologia /Hospital Universitário Professor Edgard Santos (UFBA)
- Preceptor CEC - Fundação Bahiana de Cardiologia /Hospital Universitário Professor Edgard Santos (UFBA)
- Preceptor cardiologia-Universidade Federal do Sul da Bahia.

Noêmia Da Costa

- Graduação em Medicina pela Faculdade de Medicina Presidente Antônio Carlos - IMEPAC - Araguari -MG
- Especialização Médica em Cardiologia pela Santa casa de misericórdia de Belo Horizonte- MG
- Especialização em Ecocardiografia adulto e pediátrico pela Santa casa de misericórdia de Belo Horizonte- MG
- Pós-graduação em Perícia médica - Faculdade ciências médicas de Belo Horizonte -MG
- Médica Plantonista da UTI do Hospital Encore de Goiás -Aparecida de Goiânia
- Médica no cargo de cardiologista do GDF no Hospital Regional da Ceilândia
- Brasília -DF.

INOVAÇÕES CARDIOVASCULARES: PESQUISA, DIAGNÓSTICO E TERAPIA

Gustavo Travassos Gama
Liliane Balderrama Pinto
Marcos Paulo Alves Ribeiro
Thiago Rabello Santos


Editora

